Aus der Hautklinik und Poliklinik und Asthma-Poliklinik (WE 15)
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

ZUR REAKTION DER MENSCHLICHEN HAUT AUF INTRAKUTANE KALLIKREININJEKTION UND TANGENTIALE VIBRATION VOR UND NACH INFUSION VON GABEXAT MESILAT (FOY)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Michael Buslau
aus Bad Kreuznach

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547013_0110

Aus der Hautklinik und Poliklinik und Asthma-Poliklinik (WE 15)
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

ZUR REAKTION DER MENSCHLICHEN HAUT AUF INTRAKUTANE KALLIKREININJEKTION UND TANGENTIALE VIBRATION VOR UND NACH INFUSION VON GABEXAT MESILAT (FOY)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Michael Buslau
aus Bad Kreuznach

Referent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Korreferent : Prof. Dr. med. C. E. Orfanos

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 18. März 1986

Für Ulrike

INHALT

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1.	Proteinasen-Inhibitoren in der dermatologischen Therapie	5
1.2.	Therapie von Dermatosen mit natürlichen Proteinasen-Inhibitoren	7
1.3.	Therapie von Dermatosen mit synthetischen Proteinasen-Inhibitoren	9
1.4.	Der polyvalente Proteinasen-Inhibitor Gabexat mesilat (FOY)	10
2.	Fragestellung	11
3.	Die Reaktion der menschlichen Haut auf intrakutan injiziertes Kallikrein	12
3.1.	Material und Methodik	12
3.2.	Ergebnisse der intrakutanen Kallikreininjektionen	18
3.2.1.	Die Hautreaktion auf Kallikrein in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion	18
3.2.2.	Die Hautreaktion auf Kallikrein bei verschiedenen Dermatosen	22
3.2.2.1.	Frühphase	22
3.2.2.2.	Spätphase	30
3.2.2.3.	Thermografie	35
3.2.2.4.	Histologie	38
4.	Die Reaktion der menschlichen Haut auf intrakutan injiziertes Kallikrein - während und nach Infusion von Gabexat mesilat (FOY)	40
4.1.	Material und Methodik	40
4.2.	Ergebnisse der FOY - Infusionen	45
4.2.1.	Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY)	45
4.2.2.	Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY)	49
4.2.3.	Infusion von 1800 mg Gabexat mesilat (FOY)	56

		Seite
5.	Die Reaktion der menschlichen Haut auf tangentiale Vibration - vor und nach Infusion von Gabexat mesilat (FOY)	57
5.1.	Material und Methodik	57
5.2.	Ergebnisse der tangentialen Vibration der Haut	58
5.2.1.	Vibration der Haut ohne FOY - Infusion	58
5.2.2.	Vibration der Haut unter FOY - Infusion	60
6.	Diskussion	61
7.	Zusammenfassung	65
8.	Literaturverzeichnis	66
	Danksagung	78
	Lebenslauf	79

1. EINLEITUNG.

Die Frage nach der Bedeutung proteolytischer Enzyme und ihrer Inhibitoren für physiologische und pathophysiologische Vorgänge des Menschen ist weiterhin auch Gegenstand dermatologischer Forschung. Eng damit verbunden ist die Suche nach einem geeigneten Proteinasen-Inhibitor für die dermatologische Therapie. Dieser Inhibitor sollte in der Lage sein, ein gestörtes Gleichgewicht proteolytischer Enzyme so zu korrigieren, daß sich die entsprechende Dermatose nicht entwickelt oder ihre Entwicklung weitgehend abgeschwächt wird.

Diese Überlegungen regten an, die Wirksamkeit eines neuen, polyvalenten Proteinasen-Inhibitors - Gabexat mesilat - an der Haut des Menschen zu überprüfen. Dabei wurde methodisch auf das Modell der intrakutanen Kallikreininjektion sowie der tangentialen Vibration der Haut zurückgegriffen.

1.1. Proteinasen-Inhibitoren in der dermatologischen Therapie

Proteolytische Enzyme wirken nicht nur auf Struktureiweiße des Gewebes, sondern auch auf Peptide von zum Teil besonderer biologischer Wirksamkeit (87). Es kommt hierbei zur Freisetzung pharmakologisch hochaktiver Substanzen (Mediatoren), die - in Abhängigkeit von der in der Zeit freigesetzten Menge - physiologische oder pathologische Reaktionen auslösen können (91). Die Dauer ihrer Einwirkung wird wesentlich durch Vorgänge der Inaktivierung und Inhibierung begrenzt. Beispiele für derart gesteuerte biologische Systeme sind Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie das Komplement- und das Kallikrein-Kininsystem (12,14,33,54,76,79,98,104).

Zwischen diesen Systemen bestehen enge regulatorische Verbindungen (s.RATNOFF). Ernsthafe Störungen können insbesondere dann auftreten, wenn es zu einem Ausfall von Kontrollelementen mit Schlüsselfunktion kommt. So führt z.B. der Mangel an C1-Esterase-Inhibitor beim hereditären Angioödem zu einer Störung der Permeabilitätsregulierung. Bereits LANDERMANN (58) forderte zur Beherrschung

dieser nicht selten tödlich verlaufenden Krankheit die therapeutische Gabe eines wirksamen und verträglichen Proteinasen-Inhibitors.

Insbesondere UNGAR (98) verwies schon früh auf Zusammenhänge zwischen gesteigerter Proteolyse und Entzündungsreaktion und sah folgende Möglichkeiten der Therapie : 1. Blockade der Enzymbildung aus dem entsprechenden Zymogen 2. Inhibierung des proteolytischen Enzyms und 3. Inaktivierung der freigesetzten Mediatoren.

In der folgenden Zeit wurde die Frage, welche Bedeutung Proteasen der Haut, der Leukozyten und des Blutserums im Verlauf von Dermatosen haben, umfangreich untersucht (13,24,36,43,64,73,79,89,104). Es hat dabei nicht an Versuchen gefehlt, besonders entzündliche und exsudative Dermatosen mit natürlichen und synthetischen Proteinasen-Inhibitoren zu behandeln (5,40,42,52,55,60,71,73,87,91,107). Sich zum Teil widersprechende Ergebnisse hinsichtlich des therapeutischen Erfolges deuten daraufhin, daß das pathogenetische Grundprinzip der jeweiligen Dermatose nicht in einer gesteigerten Proteolyse zu suchen ist (25,105).

Andererseits ist zur Einschätzung des Therapieerfolges auch eine Beurteilung des eingesetzten Proteinasen-Inhibitors von Bedeutung. ZWEIFACH (109) nennt in diesem Zusammenhang drei Grundfragen :

1. Sind die in vitro getesteten Substanzen auch in vivo in der Lage, proteolytische Prozesse zu hemmen ?
2. Wird die Hemmung bestimmter Phänomene durch die Hemmung der Proteolyse bewirkt ? oder
3. beruht die Hemmung bestimmter Phänomene auf indirekten, nicht mit der Proteolyse zusammenhängenden Wirkungen der Substanzen ?

Ferner ist die Speziesspezifität der Proteasen-Antiproteasen-Systeme zu bedenken. Die im Rahmen von Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse mit Proteinasen-Inhibitoren sind daher auf die Verhältnisse beim Menschen nur schwer zu übertragen (33,100,109).

1.2. Therapie von Dermatosen mit natürlichen Proteinasen-Inhibitoren

Von den in großer Zahl bekannten tierischen und pflanzlichen Proteinasen-Inhibitoren (100) hat einzig ein aus Rinderorganen gewonnenes Polypeptid - Aprotinin - stärkeren Eingang in die Therapie beim Menschen gefunden (37). Es handelt sich dabei um ein bereits 1952 von WERLE und Mitarb. hergestelltes Präparat - Trasylol® -, welches Kallikrein, Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin und lysosomale Proteinasen kompetitiv zu hemmen vermag (33).

Untersuchungen beim Menschen konnten belegen, daß Aprotinin i.v. in der Lage ist, die durch intrakutane Kallikreininjektion hervorgerufenen Erscheinungen (Ödem und Erythem) zu unterdrücken (52). Ferner konnte STÜTTGEN durch hochdosierte Aprotininfusion die durch tangentiale Vibration der Haut provozierte Ödem- und Erythembildung deutlich abschwächen (92).

Trasylol® - epikutan appliziert - konnte die proteolytische Aktivität auf der Oberfläche von Psoriasis-Papeln oder Ekzemen nicht einheitlich hemmen (87). Auch in Auto- oder Heterolyseversuchen war es nicht gelungen, dermale Proteolyse-Aktivitäten durch Aprotiningabe zu inhibieren (55). Hingegen beobachtete KLASCHKA bei akutem, ausgedehntem Ekzem nach Aprotinin i.v. eine Abblassung des Erythems sowie eine Rückbildung der Infiltration. Das Präparat soll sich bei hämorrhagischer Purpura infolge Arzneimittelschädigung als wirksam erwiesen haben. Vom selben Author stammt der Hinweis, daß bei Patienten mit Dermatomyositis die Muskelschmerzen nach Aprotininfusion nachgelassen haben. Hingegen sieht er - in Übereinstimmung mit STÜTTGEN - keine Indikation für diesen Proteinasen-Inhibitor bei bullösen Dermatosen (55).

JUHLIN und MICHAELSSON (52) konnten mit Aprotinin-Infusionen die Eruptionen der chronischen Urtikaria für 5-90 Tage zum Stoppen bringen. (Im eigenen Patientengut war ein Patient mit chronischer Urtikaria nach 500.000 KIE Trasylol® i.v. / 20 min zum ersten Mal seit 8 Jahren für mehrere Wochen quaddelfrei).

BEROVA und ANDREEV (5) äußern sich ähnlich positiv zur Behandlung der chronischen Urtikaria mit Aprotinin. Beide Arbeitsgruppen fanden hingegen keinen hemmenden Einfluß dieses Inhibitors auf die Eruptionen der akuten Urtikaria.

Bereits WERLE (33) beschreibt die positive Wirkung von Aprotinin bei einer Patientin mit hereditärem Angioödem. JUHLIN (52) konnte mit diesem Präparat die Schwellungen zweier Patienten mit hereditärem Angioödem noch im Stadium der Entwicklung unterdrücken. MARASANI (60) empfielt Aprotinin zur Akuttherapie dieser Krankheit.

Es muß allerdings betont werden, daß die Anwendung von Aprotinin nicht immer komplikationslos verlaufen ist. So sind mindestens 13 Fälle einer schweren anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion auf Trasylol® - z.T. mit Todesfolge - beschrieben (3,52,80). Diese Reaktionen können auch bereits nach einer einmaligen Applikation von Aprotinin auftreten. Leichtere Reaktionen reichen von Hypersalivation, Schwitzen, Juckreiz und Flush bis hin zur Entwicklung einer akuten Urtikaria.

(Auch ein eigener Patient mit Kontaktekzem, dem im Anschluß an eine intravenöse Infusion von 10 Mega KIE Trasylol®/ 20 Minuten 2E Kallikrein intrakutan injiziert worden waren, entwickelte nach 90 Minuten am Injektionsort ein großes Ödem mit Erythem und am folgenden Tag eine ausgeprägte Urtikaria. Die Quaddeln blaßten am 3. Tag nach ihrem Entstehen wieder ab. 24 Stunden später erfolgte eine Nachtestung im nicht-urtikariellen Hautfeld mit 1 E Kallikrein intrakutan, ohne daß es zu einer erneuten allergischen Reaktion kam. Auch diesem Patienten war zuvor noch nie Trasylol® infundiert worden).

Wenn auch die Unverträglichkeitsrate auf Trasylol® vom Hersteller als gering (weniger als 0.01 %) angesehen wird, so muß dennoch insbesondere die Langzeitanwendung von Aprotinin für problematisch gehalten werden (65).

1.3. Therapie von Dermatosen mit synthetischen Proteinasen-Inhibitoren

Antifibrinolytika hemmen diejenige Protease, die aus Plasminogen Plasmin bildet. Als synthetische Analoge des natürlichen Lysins stehen ε-Aminocapronsäure (EACA), Tranexamsäure (AMCHA) und p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) therapeutisch zur Verfügung.

YOKOYAMA und HATANO (40,107) empfehlen die Gabe von EACA und AMCHA bei akuten Ekzemen und anderen exsudativ-entzündlichen Dermatosen, wenn gleichzeitig ein erhöhter Plasma-Plasminspiegel nachzuweisen ist.

HAUSTEIN (42,43) hingegen betont die Unzweckmäßigkeit derartiger Präparate für die Therapie von Ekzemen, Urtikaria oder Arzneimittelexanthemen. Er fand bei diesen Erkrankungen weder lokal noch im Blut Hinweise für eine Hyperfibrinolyse. (Lokal war die fibrinolytische Aktivität sogar eher erniedrigt). Im Einzelfall konnte er die rezidivierende Purpura eines Patienten mit hämorrhagischem Mikrobid Miescher durch die Gabe von PAMBA unterdrücken (44). Während dieser Patient vor der Behandlung Zeichen einer Hyperfibrinolyse im Blut gezeigt hatte, war PAMBA bei anderen Patienten mit Vasculitis allergica und ohne pathologisch verändertem Blutgerinnungs-Fibrinolysesystem wirkungslos.

Bei der Behandlung des hereditären Angioödems gelang es MARASANI (60) durch Tranexamsäuregaben, Frequenz und Schwere der Anfälle dieser Krankheit zu reduzieren. Es war ihm aber nicht möglich, derartige Attacken völlig zu verhindern. Er empfielt, AMCHA zur Kurzzeitprophylaxe z.B. vor Operationen anzuwenden. Demgegenüber beobachteten JUHLIN und MICHAELSSON (50) keine Besserung des hereditären Angioödems nach Applikation von EACA oder AMCHA.

Es bleibt festzuhalten, daß sich keines der genannten Antifibrinolytika bislang für die Therapie von Dermatosen durchsetzen konnte.

1.4. Der polyvalente Proteinasen-Inhibitor Gabexat mesilat (FOY)

Gabexat mesilat ist von seiner Struktur her ein Guanidinoester, der Verwandtschaft zu den gleichfalls synthetisch gewonnenen Fibrinolyse-Inhibitoren vom Typ der ε-Aminocapronsäure und Tranexamsäure zeigt.

Bisherige Untersuchungen (68,69) konnten belegen, daß es sich bei Gabexat mesilat um einen zumindest in vitro sehr potenten, kompetitiven Hemmstoff zahlreicher Serinproteasen handelt. Neben Thrombin, Plasmin, Trypsin und Kallikrein werden auch der Faktor XII und die C1-Esterase sowie weitere Proteinasen der Blutgerinnung, Fibrinolyse und des Kininsystems gehemmt.

In zahlreichen Tierversuchen fanden sich keine Hinweise dafür, daß Gabexat mesilat eine Antikörperbildung provoziert (69).

2. FRAGESTELLUNG

Die eingangs erwähnten experimentellen wie klinischen Erfahrungen mit natürlichen und synthetischen Proteinasen-Inhibitoren regten an, die Wirksamkeit eines neuen, polyvalenten Proteinasen-Inhibitors - Gabexat mesilat - an der Haut des Menschen zu überprüfen.

Folgende Fragestellungen galt es zu beantworten :

1. Ist Gabexat mesilat in der Lage, die durch intrakutene Kallikreininjektion oder durch tangentiale Vibration der Haut hervorgerufenen Erscheinungen (beurteilt anhand der Größe sich entwickelnder Ödem- und Erythemflächen) zu hemmen ?

2. Vermag eine einmalige Infusion von Gabexat mesilat den unmittelbaren Verlauf der chronischen Urtikaria zu beeinflussen (beurteilt nach dem Ausmaß urtikarieller Erscheinungen vor, während und nach der Infusion) ?

3. Welche Schlußfolgerungen lassen sich aus dieser Untersuchung für weitere experimentelle Fragestellungen und für die klinische Anwendung von Gabexat mesilat im Bereich der Dermatologie ziehen ?

3. DIE REAKTION DER MENSCHLICHEN HAUT AUF INTRAKUTAN INJIZIERTES KALLIKREIN

3.1. Material und Methodik

3.1.1. Verwendetes Material

Kallikrein (Depot-Padutin® - Fa. Bayropharm, Köln).

Das Trockenpulver einer Ampulle enthält 40 biologische Kallikreineinheiten (KE) des aus Schweinepankreas gewonnenen krystalisierten Enzyms, sowie geringe Mengen von Milchzucker und Spuren von Benzylalkohol. Der Reinheitsgrad des Präparates beträgt 1000 KE pro mg Trockensubstanz. Mit der Biuret-Reaktion waren keine Verunreinigungen durch andere Proteinasen nachgewiesen worden (33).

Das Trockenpulver einer Ampulle wurde entsprechend den Angaben des Herstellers jeweils kurz vor der Injektion in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Zur Injektion wurde eine Insulinspritze mit 1 ml Injektionsvolumen und integrierter 27G-Injektionsnadel verwendet (Fa. Becton Dickenson & Co., Irland).

3.1.2. Experimentelles Vorgehen

Für die eigenen Untersuchungen zur intrakutanen Kallikreininjektion und zur Frage des Einflusses eines parenteral applizierten Proteinasen-Inhibitors auf die Wirkungen dieser Enzyminjektion wurde methodisch auf die von JUHLIN und MICHAELSSON zu diesem Thema beschriebenen Versuche zurückgegriffen (51,52).

Als Testfläche diente grundsätzlich die makroskopisch gesunde Volarhaut des Unterarms. Wurden mehrere Injektionen bei derselben Person vorgenommen, so kamen nur solche Hautareale zur Anwen-

dung, die nicht schon einmal zur Kallikreininjektion verwendet worden waren.

Kallikrein wurde jeweils streng intrakutan injiziert. Das Injektionsvolumen betrug dabei 0.05 ml der verwendeten Lösung. Darin enthalten waren jeweils 2 biologische Kallikreineinheiten (2 KE). Nach der Kallikreininjektion kam es bei den verschiedenen Patienten zur Ödem- und Erythementwicklung, deren Flächen unter Beachtung des zeitlichen Verlaufs auf folgende Weise bestimmt wurden: 20', 60', 2 h, 5 h und 24 h nach der Kallikreininjektion wurden der Umriß des sich entwickelnden Ödems und Erythems auf einer Glasscheibe aufgezeichnet und anschließend auf Millimeterpapier übertragen. Mit einem speziellen Markierstift wurden die Umrisse sodann über einem Magnetfeld umfahren und mit dem MOP - VIDEOPLAN Measuring Program mittels eines Computers auf die entsprechenden Ödem- und Erythemflächen umgerechnet. (Fa. Kontron Bildanalyse GmbH, 8557 Eching bei München).

Zu Dokumentationszwecken wurden Ödem und Erythem bei jedem Patienten zu den o.g. Zeiten in Auf- und Seitenansicht fotografiert. Kamera: Canon AE 1, FD 50 mm 1:1.4 mit Zwischenring 12 mm, Film: Kodak Ektachrom 64.

3.1.2.1. Die Hautreaktion auf Kallikrein in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion

Zunächst wurde untersucht, ob sich die Reaktion der menschlichen Haut auf Kallikrein - in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion und unter Verwendung des beschriebenen Materials - reproduzieren läßt.

Fünf Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten (Psoriasis vulgaris, bullöses Erysipel, Purpura, Erythema multiforme und akute Urtikaria) erhielten am 1. Tag jeweils 2E Kallikrein um 10.00 Uhr in die Volarhaut des rechten und um 17.00 Uhr in die entsprechende Seite des linken Unterarms injiziert. Am darauffolgenden Tag wurde der Versuch zu denselben Bedingungen wie am 1. Tag und unter Verwendung derselben Charge Testmaterials wiederholt.

Jeder Patient erhielt somit innerhalb von 2 Tagen insgesamt vier intrakutane Kallikreininjektionen. Die Injektionsstellen des 2. Tages lagen jeweils 15 cm distal derjenigen des 1. Tages. Die Flächen der sich entwickelnden Ödeme und Erytheme der Injektionsstellen 1 bis 4 wurden miteinander verglichen. Für die jeweiligen Flächendifferenzen wurde der relative Variationskoeffizient V_r nach folgender Formel berechnet:

$$V_r \text{ (in \%)} = \frac{s \,/\, \bar{x}}{\sqrt{n-1}} \, 100$$

(s = Standardabweichung, $\bar{x}$ = Mittelwert)

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose
Nr. 1	34 J	♂	Psoriasis vulgaris
Nr. 2	74 J	♂	Bullöses Erysipel
Nr. 3	55 J	♂	E E M
Nr. 4	52 J	♂	Purpura
Nr. 5	61 J	♂	Akute Urtikaria

Tabelle 1

3.1.2.2. Die Hautreaktion auf Kallikrein bei verschiedenen Dermatosen

a) 24 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten (u.a. 6 Patienten mit chronisch-rezidivierender Urtikaria und 6 Patienten mit akuter Urtikaria) erhielten 2E Kallikrein in die Volarhaut des Unterarms intrakutan injiziert. Die Flächen der sich entwickelnden Ödeme und Erytheme wurden auf die beschriebene Weise gemessen.

b) Zur Differenzierung des sich in der Frühphase entwickelnden Erythems wurde bei drei Patienten - in Anlehnung an die Versuche von WADA (101) - Kallikrein 1 cm proximal eines straff um den Unterarm gespannten Gummibandes injiziert. (Ein Reflexerythem wird durch dieses Vorgehen nicht an seiner Ausbreitung gehindert).

c) Um Temperaturveränderungen der Haut nach intrakutaner Kallikreininjektion zu dokumentieren, wurden bei drei Patienten thermografische Aufnahmen angefertigt (Infrarotthermografiesystem THERMOVISION 680, Fa. AGA).

d) Um die Abhängigkeit der Kallikreinwirkung (Ödem und Erythem) vom peripheren Nervensystem zu untersuchen, wurde die Haut von drei Patienten vor der Kallikreininjektion mit 0.5 ml Lidocain 1% (Fa. Steigerwald, 6100 Darmstadt) subkutan unterspritzt.

e) Zur histologischen Differenzierung der lymphagogen Früh- und Spätphase-Reaktion auf Kallikrein i.c. wurden bei zwei Patienten 30 Minuten und 5 Stunden nach Kallikreininjektion Stanzbiopsien der Haut im Bereich der Injektionsstelle durchgeführt. Die so gewonnenen Hautproben wurden in Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und einer HE- sowie PAS-Färbung unterzogen. Es erfolgte eine lichtmikroskopische Betrachtung der Präparate.

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Ursache ?	Bemerkungen
Nr. 1	58 J	♀	Chronische Urtikaria	Arzneimittel	Seit 6 Monaten täglich Quaddeln. Exposition mit Beloc®comp. führte zur Schubauslösung.
Nr. 2	54 J	♀	Chronische Urtikaria	nutritiv	Seit 7 Monaten täglich Quaddeln. Vor 17 Jahren schon einmal Quaddeln mit Quincke-Ödem. Jetzt nach Reis-Kartoffel-Diät einige Tage quaddelfrei.
Nr. 3	47 J	♂	Chronische Urtikaria	Arzneimittel	Seit 8 Jahren täglich Quaddeln, z.T. mit Quincke-Ödem. Penicillinempfindlichkeit. Besserung durch Kortison. Rezidivierend Ulcera duodeni, zuletzt vor 4 J.
Nr. 4	53 J	♀	Chronische Urtikaria	Arzneimittel	Seit 7 Monaten Quaddeln. Verstärkung durch Aspirin.®
Nr. 5	53 J	♀	Chronische Urtikaria	Arzneimittel	Erster Schub vor 1 Jahr nach Einnahme von Voltaren.® Seit 20 Jahren insulinpflichtiger Diabetes mellitus.
Nr. 6	43 J	♂	Chronische Urtikaria	?	Seit 6 Monaten Quaddeln mit Quincke-Ödem.
Nr. 7	53 J	♀	Akute Urtikaria	?	Seit 4 Wochen Quaddeln und Purpura. Seit 10 Jahren Einnahme von Vivimed.®
Nr. 8	20 J	♀	Akute Urtikaria	?	Seit 2 Wochen Quaddeln. Unter Reis-Kartoffel-Diät verschwunden.
Nr. 9	32 J	♀	Akute Urtikaria	?	Seit 2 Wochen Quaddeln. Seit 3 Wochen Bronchitis. Yersinia - Titer 1:80 positiv.
Nr. 10	19 J	♂	Akute Urtikaria	mikrobiell	Erstmalig vor 14 Jahren während einer Hilus-Tbc. 4 Jahre später erneut Quaddeln mit Fieber. 1973-1974 erneut mehrere Wochen Quaddeln. Jetzt akuter Schub.
Nr. 11	35 J	♀	Akute Urtikaria	Arzneimittel	Auftreten vor 1 Woche nach Einnahme von Kopfschmerztabletten.
Nr. 12	43 J	♀	Akute Urtikaria	Arzneimittel	Seit 10 Tagen Quaddeln. Erstes Auftreten nach Einnahme von Kopfschmerztabletten.

Tab. 2 Anamnestische Daten zu den untersuchten Personen (Fortsetzung n.S.)

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Bemerkungen
Nr. 13	30 J	♂	Erythrosis faciei	Seit 5 Monaten. Zusätzlich Vasculitis beider Unterschenkel. Unverträglichkeit auf Acetylsalicylsäure.
Nr. 14	50 J	♂	Dermatitis atopica	Patient bekam zunächst 20 mg Prednisolon / die i.v.
Nr. 15	35 J	♂	Dermatitis atopica	-
Nr. 16	44 J	♂	Psoriasis vulgaris	-
Nr. 17	87 J	♂	Psoriasis vulgaris	Patient wurde u.a. mit PUVA therapiert.
Nr. 18	27 J	♂	Psoriasis vulgaris	-
Nr. 19	71 J	♀	Zoster	Mit Beteiligung des Hör- und Sehnerven. Starke neuritische Schmerzen.
Nr. 20	38 J	♂	Morbus Reiter	Seit 2 Jahren bekannt. Progredienter Verlauf.
Nr. 21	42 J	♂	Kontaktekzem	Raynaud-Symptomatik im Bereich beider Hände nach HWS-Trauma
Nr. 22	66 J	♂	Mikrobielles Ekzem	-
Nr. 23	40 J	♂	Mikrobielles Ekzem	-
Nr. 24	59 J	♂	Thrombangiitis obl. Psoriasis vulgaris	Beginn vor 32 Jahren. Ausgedehnter Befall. Z.n. Amputation beider Unterschenkel. Therapieversuche u.a. mit Sympathikusblockaden, ATP-Infusionen, Kohlensäurebäder, O_2-Insufflation, Grenzstrangresektion, Stellatumblockaden, Nikotinsäuretropf. Seit 8 Monaten keine spezielle Therapie mehr.

Tabelle 2 Anamnestische Daten zu den untersuchten Personen (Fortsetzung)

3.2. Ergebnisse der intrakutanen Kallikreininjektionen

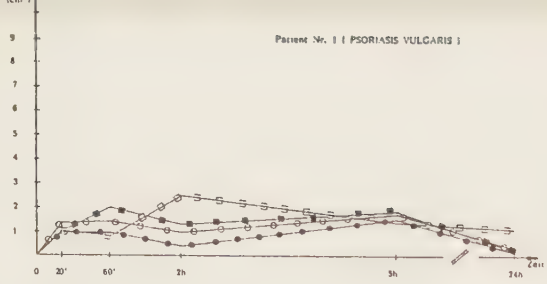
3.2.1. Die Hautreaktion auf Kallikrein in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion

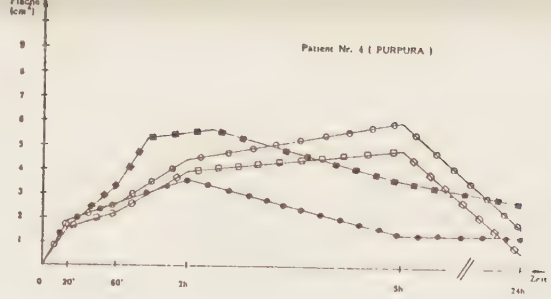
Bei 5 Patienten wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils vormittags um 10.00 Uhr und nachmittags um 17.00 Uhr 2E Kallikrein in die Volarhaut des Unterarms injiziert. Jeder Patient erhielt somit insgesamt 4 Kallikreininjektionen.

Alle Patienten entwickelten - unabhängig vom Zeitpunkt der Kallikreininjektion - in der Frühphase eine Quaddel. Bei Patient 1, 3 und 5 kam es außerdem zur Ausbildung eines Reflexerythems. In der Spätphase zeigten alle 5 Patienten ein erythematöses Ödem.

Die Spätreaktion war bei Patient 3 (E E M) und bei Patient 4 (Purpura) stärker ausgeprägt als bei den anderen drei Patienten. Während die Spätreaktion normalerweise 24 Stunden nach der Kallikreininjektion deutlich abgeschächt war, zeigte Patient 3 einen davon abweichenden Verlauf. Bei ihm hatte die Spätphase-Reaktion auch 24 Stunden nach der Kallikreininjektion noch nicht ihre maximale Stärke erreicht.

Die Patienten 1, 2, 4 und 5 zeigten in der Frühphase - 20 Minuten nach Kallikreininjektion - eine sehr gute Übereinstimmung der in vier Reaktionsverläufen gemessenen Ödem- und Erythemflächen. Die nach 20 Minuten gemessenen Ödemflächen variierten zwischen 6 % bei Patient 4 und 11 % bei Patient 1. Für das Reflexerythem lagen die entsprechenden Werte für V_r zwischen 5 % (Patient 5) und 16 % (Patient 1). Nur bei Patient 3 variierten die in der Frühphase gemessenen Ödemflächen um durchschnittlich 33 %.





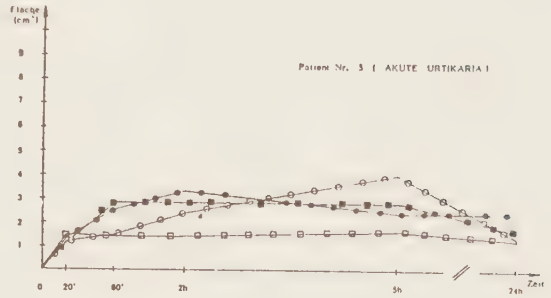


Abb. 1 Die Hautreaktion (Ödementwicklung) auf Kallikrein i.c. in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion, bei 5 Patienten

Es wurden jeweils 2E Kallikrein zum Zeitpunkt 0 in die Volarhaut des Unterarms injiziert. Jeder Patient erhielt insgesamt 4 Injektionen :

1. Injektion 1.Tag 10.00 Uhr
2. Injektion 1.Tag 17.00 Uhr
3. Injektion 2.Tag 10.00 Uhr
4. Injektion 2.Tag 17.00 Uhr

In der Spätphase - 5 Stunden nach Kallikreininjektion - wichen die bei jedem Patienten gemessenen Ödem und Erythemflächen insgesamt stärker voneinander ab als in der Frühphase. Der relative Variationskoeffizient V_r erreichte für das Ödem Werte zwischen 21% (Patient 3 und 5) und 29% (Patient 4). Die entsprechenden Werte lagen für das Erythem zwischen 25% (Patient 5) und 31% (Patient 4). Nur Patient 1 zeigte auch in der Spätphase eine ähnlich gute Übereinstimmung aller 4 Meßwerte für das Ödem (V_r=7%) und Erythem (V_r=6%) wie in der Frühphase.

Die Spätphase-Reaktion war besonders bei Patient 3, in der Tendenz auch bei Patient 2 und 4 schwächer ausgeprägt, wenn Kallikrein am Nachmittag injiziert worden war. (Die gemessenen 5-Stundenwerte für das Ödem und Erythem lagen bei diesen Patienten unter den entsprechenden Werten der Vormittagsmessungen).

Die dargelegten Ergebnisse ließen für das weitere experimentelle Vorgehen folgende Schlußfolgerungen zu :

1) Mit dem vorhandenen Testmaterial (Depot-Padutin®, Insulinspritze) lassen sich die nach intrakutaner Kallikreininjektion zu beobachtenden Wirkungen auf die Haut (Ödem- und Erythembildung) gut reproduzieren.

2) Um die Wirksamkeit eines Kallikreininhibitors am Modell der intrakutanen Kallikreininjektion zu beurteilen, muß berücksichtigt werden, daß das Ausmaß der Ödem- und Erythembildung - allein durch die Wiederholung der Kallikreininjektion - intraindividuell um bis zu 30 % variieren kann. Hiervon ist die Spätreaktion auf Kallikrein (Ödem und Erythem) stärker betroffen als die Frühreaktion (Quaddel und Reflexerythem).

3) Möglicherweise besteht auch ein tageszeitlicher Einfluß auf das Ausmaß der Spätreaktion auf Kallikrein (Unterschiede zwischen Vormittags- und Nachmittagsinjektion) und müßte dann für die Beurteilung der Kallikreinhemmung durch Pharmaka gleichfalls berücksichtigt werden.

ÖDEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Patient Nr.1	107 ± 20	129 ± 54	129 ± 90	163 ± 20	43 ± 47
Patient Nr.2	221 ± 31	213 ± 69	212 ± 160	210 ± 97	187 ± 26
Patient Nr.3	194 ± 111	510 ± 115	572 ± 178	583 ± 210	930 ± 236
Patient Nr.4	170 ± 17	264 ± 47	373 ± 60	396 ± 201	161 ± 87
Patient Nr.5	127 ± 16	205 ± 73	273 ± 92	272 ± 101	165 ± 53

ERYTHEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Patient Nr.1	790 ± 223	115 ± 135	126 ± 85	163 ± 17	43 ± 47
Patient Nr.2	0 ± 0	0 ± 0	67 ± 55	214 ± 98	187 ± 26
Patient Nr.3	412 ± 96	0 ± 0	573 ± 177	654 ± 326	926 ± 233
Patient Nr.4	0 ± 0	0 ± 0	194 ± 166	292 ± 155	160 ± 88
Patient Nr.5	212 ± 7	249 ± 26	270 ± 96	270 ± 118	165 ± 53

Tab.3 Ödem- und Erythemflächen (mm^2) nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. bei 5 Patienten. Angegeben sind die Mittelwerte von jeweils 4 Messungen mit Standardabweichung s.

3.2.2. Die Hautreaktion auf Kallikrein bei verschiedenen Dermatosen

24 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten wurden 2E Kallikrein in die Volarhaut des Unterarms injiziert. (Bei 19 dieser Patienten wurde die Injektion zu einem späteren Zeitpunkt - nach Gabe des Proteinasen-Inhibitors Gabexat mesilat - wiederholt). Aufgrund der sich nach der Kallikreininjektion entwickelnden morphologischen Veränderungen - zunächst Quaddel und Reflexerythem, später Ödem und Erythem - konnte eine Früh- von einer Spätphase unterschieden werden.

3.2.2.1. Frühphase

Quaddel

Schon wenige Minuten nach intrakutaner Kallikreininjektion entwickelt sich eine Quaddel, ggf. mit Pseudopodien, die das injizierte Volumen (0.05 ml) deutlich an Größe übertrifft. Nach 20 bis 30 Minuten hat sie ihr Maximum erreicht und klingt innerhalb der folgenden Stunde wesentlich ab.

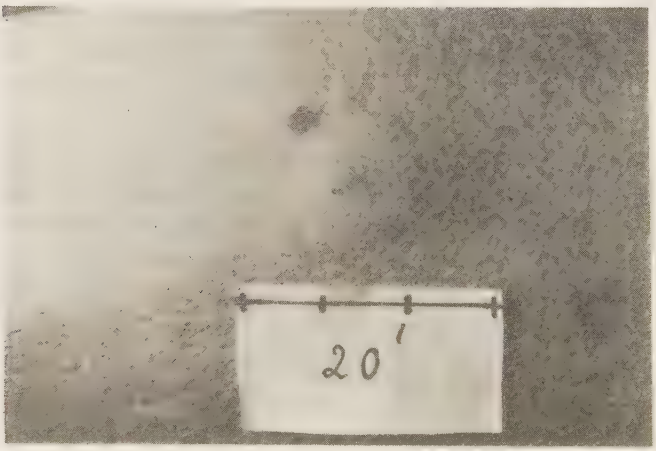


Abb. 2 Quaddel und Reflexerythem - 20 Minuten nach i.c. Kallikreininjektion. Patient (44J), Psoriasis vulgaris.

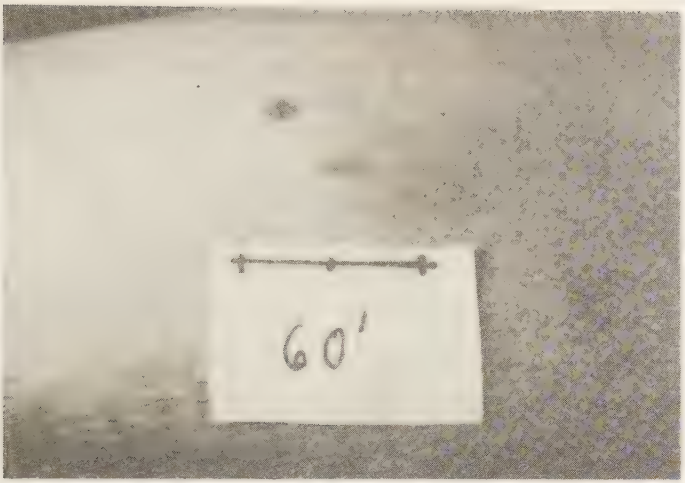


Abb.3 60 Minuten nach i.c. Kallikreininjektion: Quaddel und Reflexerythem sind wesentlich abgeklungen. Patient (44J) mit Psoriasis vulgaris.

20 Minuten nach Kallikreininjektion wiesen 13 von 24 Patienten Quaddelflächen zwischen 100 und 200 mm^2 auf. 5 Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt Flächen zwischen 50 und 100 mm^2, während die entsprechenden Quaddelflächen der anderen 6 Patienten zwischen 200 und 250 mm^2 lagen. (Zum Vergleich: Mißt man die Quaddelfläche unmittelbar nach intrakutaner Injektion von 0.05 ml Kallikreinlösung, so beträgt die Quaddelfläche zwischen 20 und 25 mm^2). Patienten mit chronischer Urtikaria reagierten nicht mit einer stärkeren Quaddelbildung als Patienten ohne Urtikaria. Die größte Quaddel entwickelte der Patient mit Thrombangiitis obliterans.

Während bei der Mehrzahl der Patienten - insbesondere bei Patienten mit akuter Urtikaria - 60 Minuten nach der Kallikreininjektion eine deutliche Reduktion der Quaddel nachweisbar war, erreichten wenige Patienten erst zu diesem Zeitpunkt ihre maximale Quaddelgröße. Ein anderes Verhalten zeigte der Patient mit Erythrosis faciei, dessen Quaddel schon 10 Minuten nach der Kallikreininjektion ihr Maximum erreicht hatte und in den folgenden 10 Minuten fast völlig abgeklungen war.

Bei zwei Ekzempatienten war es in der Frühphase nach intrakutaner Kallikreininjektion weder zu einer Quaddelbildung noch zu einem Reflexerythem gekommen. Beide zeigten vielmehr ein deutliches Ödem, welches sonst der Spätphase zugehörig ist.

Abb.4 u.5 20 Minuten nach i.c. Kallikreininjektion: deutliches Ödem mit nur schwachem Erythem. Patient (40J) mit mikrobiellem Ekzem.

Reflexerythem

Während der Ausbildung der Quaddel entwickelt sich ein über sie hinausreichendes, unregelmäßig begrenztes Erythem, welches sich innerhalb einer Stunde fast völlig zurückbildet. Die Ausbildung dieses Erythems geschieht - entsprechend der Testung nach WADA (101) - über einen Axon-Reflex und wird verhindert, wenn die Haut vor der Kallikreininjektion mit 0.5 ml Lidocain 1% unterspritzt wird.

Jeweils 5 von 6 Patienten mit akuter und mit chronischer Urtikaria entwickelten, wie auch der Patient mit Erythrosis faciei, ein besonders deutliches Reflexerythem. Nur 5 von 24 untersuchten Patienten (darunter ein Patient mit akuter Urtikaria und zwei Patienten mit Psoriasis vulgaris) zeigten im Bereich der Quaddel statt eines Reflexerythems einen schmalen erythematösen Rand.

15 bis 20 Minuten nach der Kallikreininjektion blaßte das Reflexerythem bei den betreffenden Patienten bereits wieder ab und war innerhalb der folgenden 30 Minuten völlig verschwunden.

Abb.6 Reflexerythem : 10 Minuten nach i.c. Kallikreininjektion. Patientin (20J) mit akuter Urtikaria.

Versuch nach WADA (Abb.7)

Abb.7 3 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c.: Es kommt zur Ausbildung eines Erythems, das auch jenseits des Gummibandes sichtbar wird (⟶). Gesunde Kontrollperson (26J).

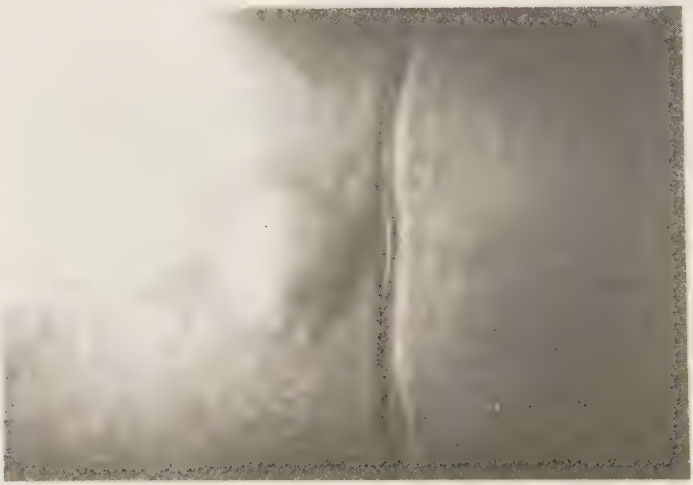


Abb.8 20 Minuten nach der Kallikreininjektion wird das Gummiband entfernt. Das Erythem bleibt im engeren Bereich der Quaddel. Diese hat deutlich an Größe zugenommen.

Unterschiede in der Reaktion auf Kallikrein i.c. I

Abb.9 20 Minuten nach Injektion von 2E Kallikrein i.c.: große Quaddel mit Reflexerythem. Patient (47J) mit chronischer Urtikaria.

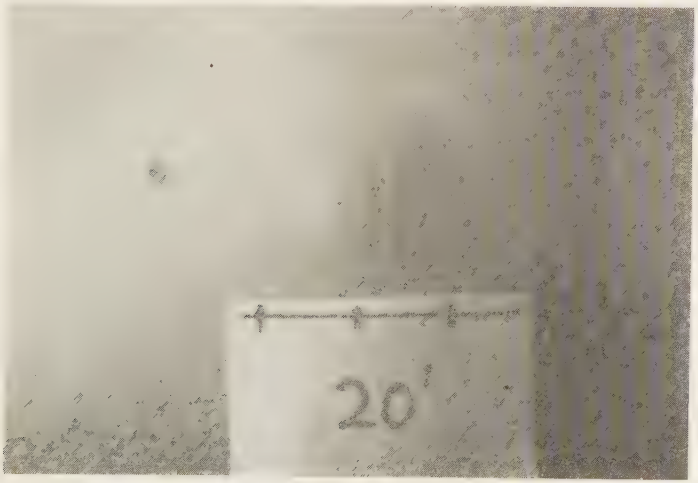


Abb.10 20 Minuten nach Injektion von 2E Kallikrein i.c.: Bei diesem Patienten mit chronischer Urtikaria zeigt sich nur eine kleine Quaddel mit schwachem Reflexerythem.

Unterschiede in der Reaktion auf Kallikrein i.c. II

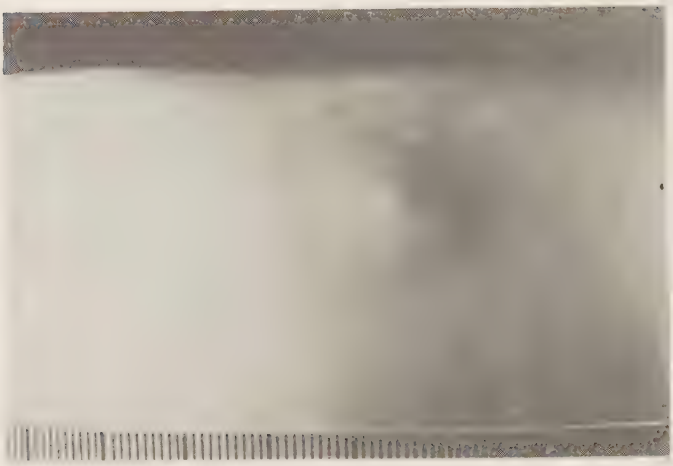


Abb.11 20 Minuten nach Injektion von 2E Kallikrein i.c.: Quaddel mit deutlichem Reflexerythem. Patient (20J) mit akuter Urtikaria.

Abb.12 20 Minuten nach Injektion von 2E Kallikrein i.c.: Quaddel mit Pseudopodien. Schmaler Erythemsaum, kein Reflexerythem. Patient (19J) mit akuter Urtikaria.

Schmerz und Juckreiz

Wenige Sekunden nach intrakutaner Injektion von Kallikrein bemerkten alle Patienten im Einstichbereich ein schmerzhaftes Brennen, welches 1 bis 3 Minuten anhielt. 7 Patienten berichteten über ein im Anschluß an das initiale Brennen auftretendes Juckreizgefühl. Im Einzelfall war dieser Juckreiz von wellenförmigem Charakter. Die durchschnittliche Dauer des Juckreizes betrug 3 bis 4 Minuten.

Patient 3 und 7 bemerkten erst eine Stunde nach Kallikreininjektion Juckreiz im Einstichbereich. Die Dauer dieses Juckreizes betrug jeweils etwa eine halbe Stunde.

Ein erneutes Auftreten des Juckreizes - bei Patient 11 nach 8 Stunden und bei Patient 14 nach 10 Stunden - war in beiden Fällen von einer deutlichen Vergrößerung des Erythems begleitet.

3.2.2.2. Spätphase

Ödem und Erythem

Etwa 1.5 bis 2 Stunden nach Kallikreininjektion kommt es zur Ausbildung eines auf Druck schmerzempfindlichen Ödems, welches in den folgenden 3 bis 6 Stunden weiter an Größe zunimmt und innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Injektion weitgehend verschwunden ist.

Eine etwas livide, bis pfenniggroße Reströtung kann noch viele Wochen nach der Kallikreininjektion im Einstichbereich sichtbar bleiben.

Das Ödem wird von einem Erythem bedeckt, welches - im Unterschied zum Erythem der Frühphase - keine blassen Zonen einschließt, aber von einer schmalen Aufhellung umgeben sein kann. Das Unterspritzen der Haut mit Lidocain kann die Ausbildung des Erythems der Spätphase nicht verhindern.

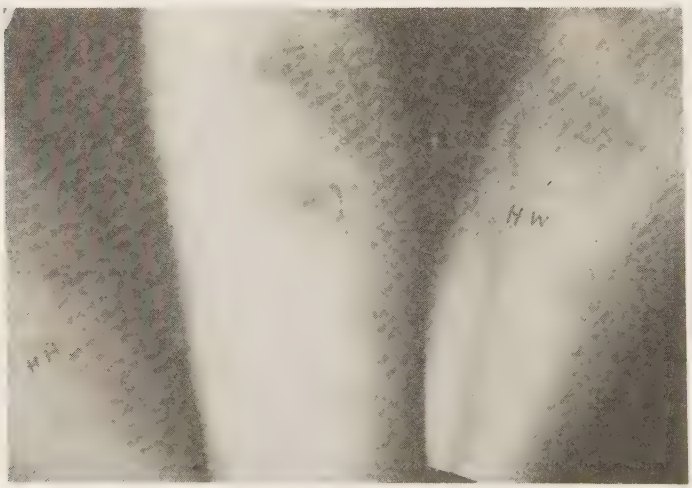


Abb.13 Ödem und Erythem der Spätphase - 5 h nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. (blau umrandet: Reaktion n. 2 h). Rechts (HW): großes Ödem u. Erythem bei chronischer Urtikaria. Mitte (HS): münzgroßes Ödem u. Erythem bei akuter Urtikaria. Links (HA): nur tastbares Ödem und schwaches Erythem bei chronischer Urtikaria.

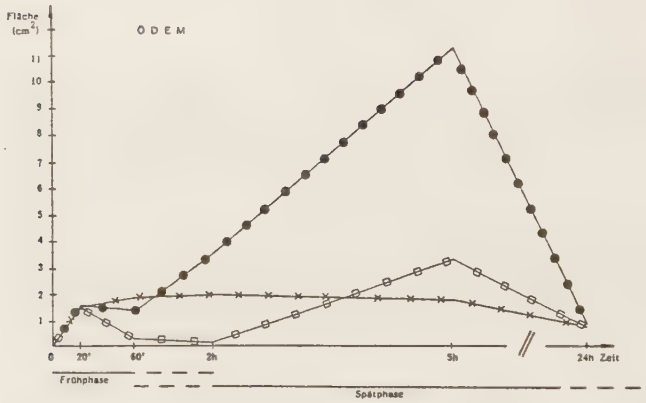
Die Ödementwicklung setzte bei 4 von 6 Patienten mit chronischer Urtikaria bereits 60 Minuten nach Kallikreininjektion ein. Ödem und Erythem waren bei diesen Patienten in den folgenden Stunden stärker ausgeprägt als bei Patienten ohne chronische Urtikaria. In der Spätphase entwickelten 2 Patienten mit chronischer Urtikaria im Einstichbereich Petechien auf lividem Grund. Diese waren auch nach Rückbildung des flächigen Erythems noch deutlich sichtbar. (Der livide Farbton war der Ausbildung der Petechien vorausgegangen).

Patienten mit akuter Urtikaria zeigten in der Spätphase kein stärkeres Ödem und Erythem als Patienten ohne Urtikaria.

Die Ausbildung eines ausgeprägten Ödems war nicht bei allen untersuchten Patienten auch von der Ausbildung eines großflächigen Erythems begleitet. So zeigten zwei Ekzempatienten, bei denen es bereits in der Frühphase zu einer deutlichen Schwellung gekommen war, in der Spätphase eine Ausweitung des Ödems, aber nur ein sehr schwaches Erythem.

Bei einem Patienten mit Dermatitis atopica entwickelte sich in der Spätphase weder ein Ödem noch ein deutliches Erythem. Der Patient stand zum Untersuchungszeitpunkt unter einer Therapie mit 20 mg Prednisolon / die. Nach Absetzen der Therapie und erneuter Kallikreininjektion eine Woche darauf zeigte er diesmal in der Frühphase eine größere Quaddel mit schmalem Erythemsaum und in der Spätphase ein der Norm entsprechendes Ödem und Erythem.

24 Stunden nach Kallikreininjektion war das Erythem bei fast allen untersuchten Patienten stark reduziert. Hingegen hatte sich das Spätphase-Erythem zu diesem Zeitpunkt bei dem Patienten mit Morbus Reiter noch nicht maximal entwickelt.



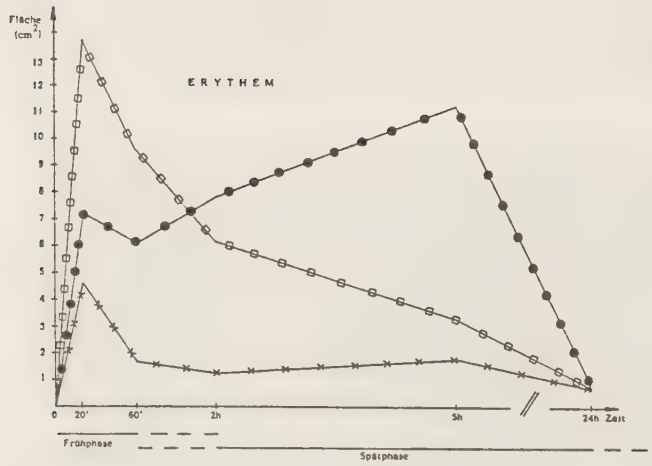


Abb.14 u.15

Ödem- und Erythementwicklung nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. bei 24 Patienten:

Chronische Urtikaria (n=6) :

Akute Urtiakria (n=6) :

Andere (n=12):

Ödem	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Chronische Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$=189 (d:63-198)	$\tilde{x}$=171 (d:12-273)	$\tilde{x}$=138 (d:49-1020)	$\tilde{x}$=970 (d:195-2250)	$\tilde{x}$=76 (d:26-189)
Akute Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$=158 (d:76-212)	$\tilde{x}$= 0 (d: 0-306)	$\tilde{x}$= 0 (d: 0-354)	$\tilde{x}$=370 (d: 16-524)	$\tilde{x}$=55 (d:12-203)
Andere (n=12)	$\tilde{x}$=143 (d:89-248)	$\tilde{x}$=180 (d: 0-381)	$\tilde{x}$= 68 (d: 0-897)	$\tilde{x}$=124 (d: 16-814)	$\tilde{x}$=43 (d: 1-322)
Erythem	**20'**	**60'**	**2 h**	**5 h**	**24 h**
Chronische Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$=653 (d:191-1322)	$\tilde{x}$=700 (d:106- 978)	$\tilde{x}$=849 (d:94-1689)	$\tilde{x}$=970 (d:195-2250)	$\tilde{x}$=76 (d:26-189)
Akute Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$=1721(d:462-1907)	$\tilde{x}$=1064(d:160-1461)	$\tilde{x}$=572 (d:79-1271)	$\tilde{x}$=37 (d: 16-524)	$\tilde{x}$=55 (d:12-202)
Andere (n=12)	$\tilde{x}$=360 (d:169- 923)	$\tilde{x}$= 10 (d: 0 -637)	$\tilde{x}$= 43 (d: 0- 650)	$\tilde{x}$=124 (d: 16- 814)	$\tilde{x}$=43 (d: 1-322)

Tab.4 Ödem- und Erythemflächen in mm^2 nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. bei 24 Patienten. Angegeben sind jeweils die Medianwerte $\tilde{x}$ sowie die Spannweite d.

Petechien nach i.c. Kallikreininjektion

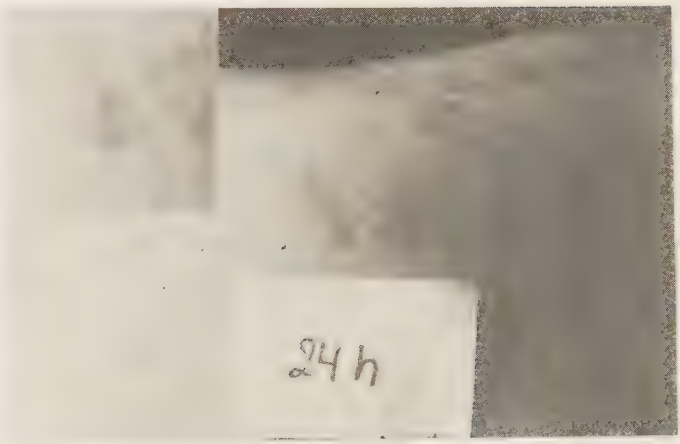


Abb.16 5 h nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. entwickelte dieser Patient am Injektionsort Petechien auf lividem Grund, die auch 24 h nach der Injektion noch deutlich zu erkennen sind (s.a. Detailbild). Patient (47J) mit chronischer Urtikaria.

Späte Ödem- und Erythementwicklung

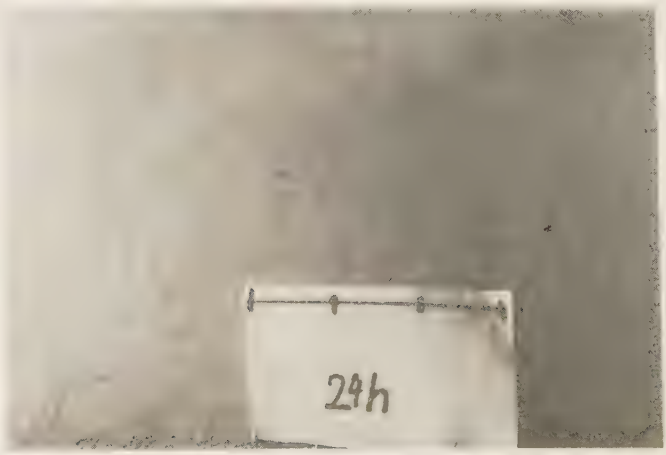


Abb.17 Auch 24 h nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. hatten Ödem und Erythem bei einem Patienten mit M. Reiter noch nicht ihre maximale Größe erreicht.

3.2.2.3. Thermografie (Tele-Thermografie AGA)

Um Temperaturveränderungen der Haut nach i.c. Kallikreininjektion zu dokumentieren, wurden bei drei Patienten mit chronischer Urtikaria rechts der Wirbelsäule - unterhalb der scapula - 2 E Kallikrein und links der Wirbelsäule 4 E Kallikrein in die Rückenhaut injiziert. Vor der Injektion, 30 Minuten, 2 und 8 Stunden nach der Injektion wurden mittels Tele-Thermografie Grau- und Buntbilder vom Rücken der Patienten angefertigt.

Patient Nr.6 unterschied sich in seiner Reaktion auf Kallikrein nicht von Patienten ohne Urtikaria. Zunächst entwickelte sich im Einstichbereich ein Erythem, welches sich über den Quaddelbereich hinaus ausbreitete und dessen Isotherme gegenüber der Umgebung eine erhöhte Wärmestrahlung von $+1^{\circ}C$ aufwiesen. 2 Stunden nach der Kallikreininjektion war diese Reaktion weitgehend abgeklungen. Nach 8 Stunden zeigte sich auf beiden Seiten der Wirbelsäule erneut ein erythematöser, wärmerer Bezirk mit einer Wärmestrahlung von $+2^{\circ}C$ gegenüber der umgebenden Haut. Eine Größendifferenz der Wärmefelder links und rechts der Wirbelsäule war zu keinem Zeitpunkt deutlich.

Patient Nr.3 und 4 reagierten auf die Kallikreininjektion mit der Ausbildung großflächiger Erytheme. Diese wiesen schon kurz nach der Injektion im Zentrum Isotherme von $+3^{\circ}C$ gegenüber der Umgebung auf. Im Randbereich betrug dieser Wert noch $+1^{\circ}C$. Im weiteren Verlauf nahmen die Erytheme auf beiden Seiten der Wirbelsäule an Größe zu, ohne daß eine Differenz im Hinblick auf die injizierte Kallikreinmenge (2E/4E) deutlich wurde. 8 Stunden nach der Kallikreininjektion war hingegen auf der Seite, wo die doppelte Dosis (4E) injiziert worden war, der überwärmte Bezirk sehr viel größer als auf der anderen Seite des Rückens, auf der nur 2E Kallikrein zur Anwendung kamen. Zu diesem Zeitpunkt wiesen die Isotherme im Zentrum der Erytheme eine erhöhte Wärmestrahlung von $+4^{\circ}C$ auf.

Unter Anwendung der Tele-Thermografie konnte so nicht nur die Größe des sich nach i.c. Kallikreininjektion entwickelnden Erythems dokumentiert, sondern auch der Grad der Hyperthermie als ein weiterer Parameter der Reaktionsstärke erfaßt werden.

Tele-Thermografie nach i.c. Kallikreininjektion I

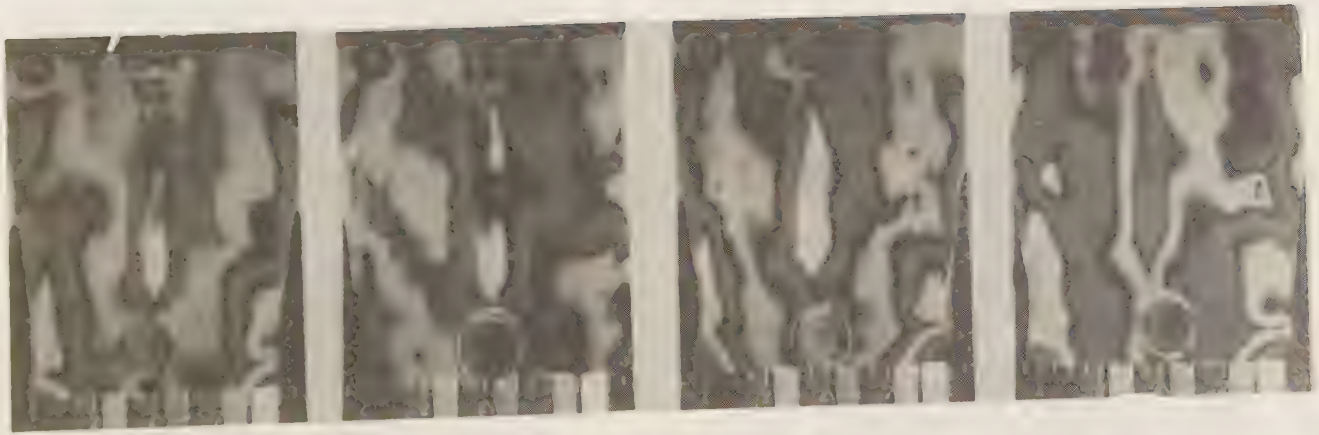


Abb.18-21 Patient (43J) mit chronischer Urtikaria und nur schwacher Erythembildung nach Kallikrein i.c. Entsprechend sind nur kleinflächige Isotherme mit leicht erhöhter Wärmestrahlung am Injektionsort sichtbar (⟶). Rechts der Wirbelsäule wurden 2 E und links von ihr 4 E Kallikrein i.c. injiziert. Aufnahmen vor der Injektion, 30 Minuten, 2 Stunden und 8 Stunden nach der Injektion.

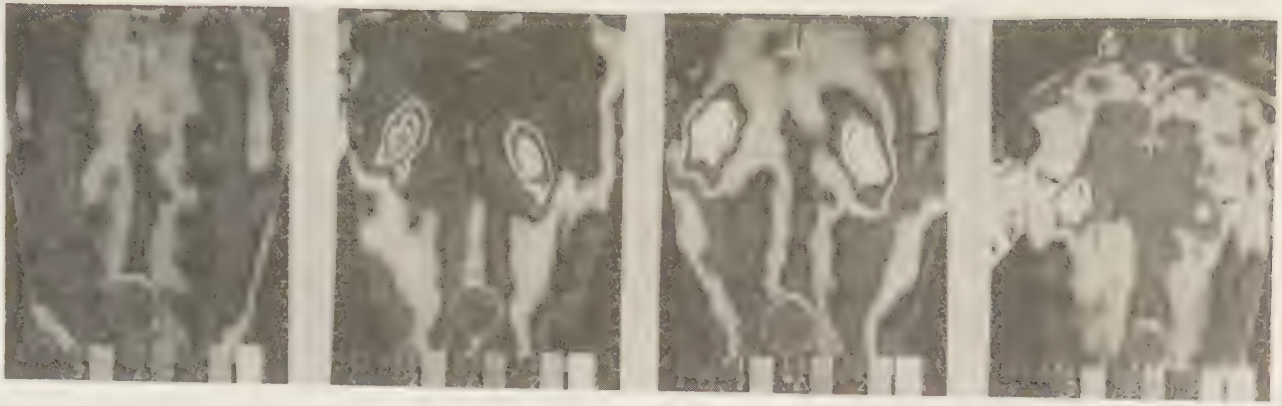


Abb.22-25 Patient (47J) mit chronischer Urtikaria und starker Reaktion auf Kallikrein i.c. Es kommt zur Ausbildung großer Erytheme, die hier als großflächige Isotherme mit starker Wärmestrahlung zu erkennen sind (⟶). Rechts der Wirbelsäule wurden 2 E und links von ihr 4 E Kallikrein i.c. injiziert. Aufnahmen: vor der Kallikreininjektion, 30 Minuten, 2 Stunden und 8 Stunden nach der Injektion.

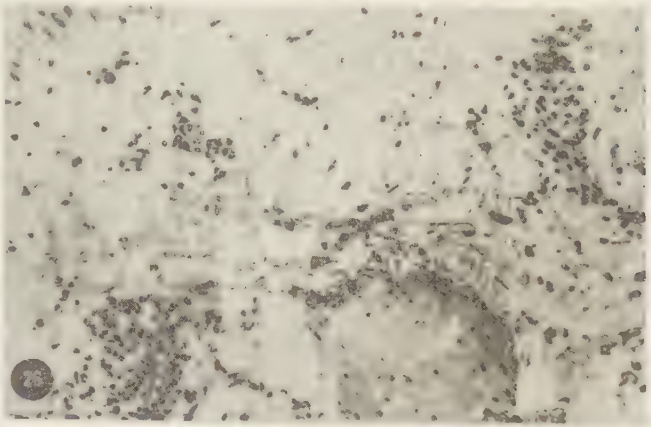
3.2.2.4. Histologie

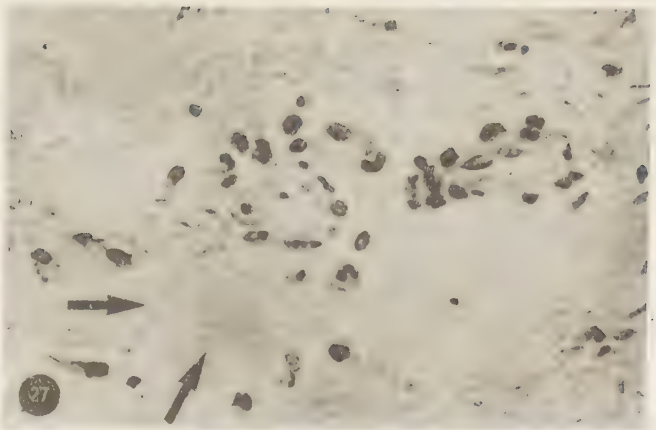
Um die nach i.c. Kallikreininjektion auftretenden Früh- und Spätphase-Reaktionen auch histologisch zu differenzieren, wurden bei zwei Patienten 30 Minuten und 5 Stunden nach Injektion von 2 E Kallikrein Stanzbiopsien der Haut im Bereich der Injektionsstellen durchgeführt.

Beide Patienten (chronische Urtikaria / Psoriasis vulgaris) zeigen nach 30 Minuten eine ödematös aufgelockerte Dermis. Stellenweise findet sich im Bereich der kleinen Gefäße eine Anschoppung aus eosinophilen Granulozyten.

Nach 5 Stunden imponiert ein im Bereich der mittleren und unteren Dermis ,vorwiegend perivaskulär lokalisiertes, dichtes Zellinfiltrat. Neben neutrophilen und eosinophilen Granulozyten finden sich vermehrt mononukleäre Zellen. Auffällig sind zu diesem Zeitpunkt Fibrin - ablagerungen vorwiegend im Bereich der retikulären Dermis. Diese scheinen bei dem Patienten mit chronischer Urtikaria stärker ausgeprägt als bei dem Patienten mit Psoriasis. (Klinisch entspricht dem ein derberer Tastbefund mit deutlicher Druckschmerzhaftigkeit).

Die erhobenen Befunde konsolidieren die von DOR et al. (22) und deSHAZO et al. (84) zu diesem Thema durchgeführten histologischen Untersuchungen.





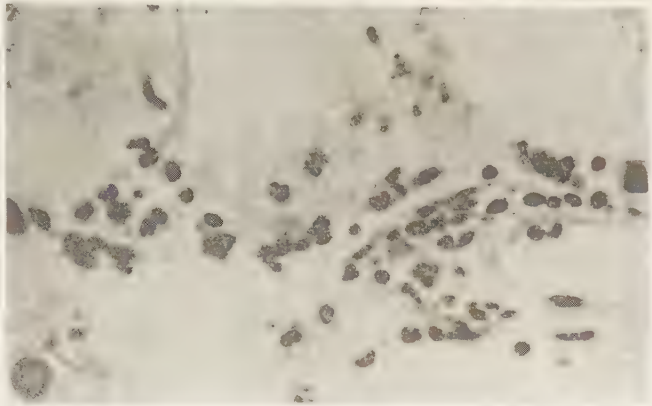


Abb.26-28
Histologie der Spätphase-Reaktion 5 Stunden nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c. bei einem Patienten mit chronischer Urtikaria (47J). HE - Färbungen.

Abb.26 (x175): vorwiegend perivaskulares, im Bereich der Dermis lokalisiertes Zellinfiltrat. Die Dermis erscheint ödematös aufgelockert.

Abb.27 (x450): Besonders innerhalb der retikulären Dermis kommt es zu Fibrinablagerungen (⟶).

Abb.28 (x800): Das Zellinfiltrat besteht aus Granulozyten und mononukleären Zellen.

4. DIE REAKTION DER MENSCHLICHEN HAUT AUF INTRAKUTAN INJIZIERTES KALLIKREIN WÄHREND UND NACH INFUSION VON GABEXAT MESILAT (F O Y)

Es wurde die Frage untersucht, wie die menschliche Haut auf intrakutan injiziertes Kallikrein reagiert, wenn zum Zeitpunkt der Injektion der Proteinasen-Inhibitor Gabexat mesilat (FOY) infundiert wird. Alle mit dieser Frage untersuchten Patienten sind bereits vorher auf Kallikrein i.c. getestet worden (s. Teil 3). Die Ergebnisse der Testung - Kallikrein i.c. ohne Proteinasen-Inhibitor - werden mit den Ergebnissen der Testung - Kallikrein i.c. unter Gabe von Gabexat mesilat - verglichen.

4.1. Material und Methodik

4.1.1. Verwendetes Material

4.1.1.1. Kallikrein (Depot-Padutin® - Fa. Bayropharm, Köln)

Nähere Beschreibung s. 3.1.1.

4.1.1.2. Gabexat mesilat (FOY - Fa. Sanol Schwarz, 4019 Monheim)

Bei Gabexat mesilat handelt es sich um einen synthetisch hergestellten Proteinasen-Inhibitor aus der Reihe der Guanidinoester. Er trägt die chemische Bezeichnung: { Äthyl-4-(6-Guanidinohexanoyloxy) Benzoat } Methansulfonat und hat ein Molekulargewicht von 417,48 Dalton (69).

In vitro Untersuchungen konnten zeigen, daß Gabexat mesilat zahlreiche Serinproteasen des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesytems sowie des Komplementbindungs- und Kininsystems (u.a. auch Kallikrein) zu hemmen vermag (69). FOY reagiert dabei mit den Serinproteasen

Klinisch bedeutungsvolle Serinproteasen, die durch Gabexat mesilat (FOY) gehemmt werden.
I. Blutgerinnungssystem Faktor IX,Xa,XII,Thrombin II. Kininsystem Kallikrein,Trypsin,Kathepsin B,Elastase III. Komplement-Bindungssystem C1-Esterase IV. Fibrinolyse Plasminogen-Gewebeaktivator,Plasmin,Urokinase

Tab.5 (69)

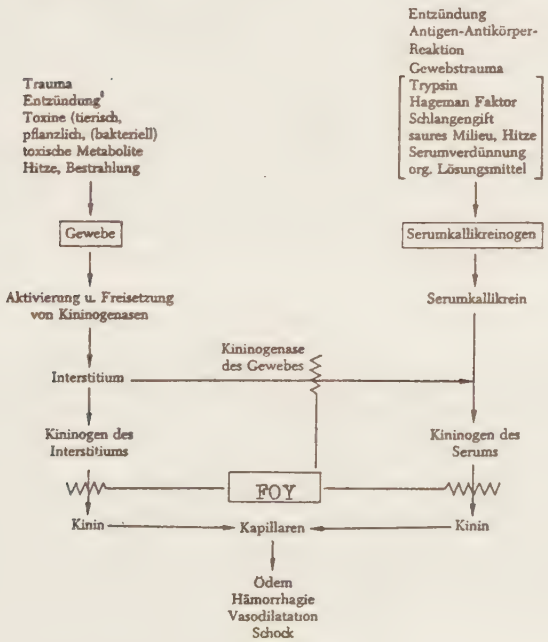


Abb.29 , nach (33)
Angriffspunkte von Gabexat mesilat (FOY) bei der Hemmung der Kininbildung im Organismus.

in einem stöchiometrischen Verhältnis, wobei es - reversibel und kompetitiv - durch die Ausbildung eines Acyl-Enzymderivates zur Blockade des katalytisch aktiven Zentrums der Serinproteasen kommt.

Gabexat mesilat ist es sehr labiler Ester, der von ubiqitär im Organismus vorkommenden Esterasen rasch abgebaut und über die Nieren ausgeschieden wird. Tierversuche konnten belegen, daß FOY nicht zur Bildung von Antikörpern führt (69).

4.1.2. Experimentelles Vorgehen

Entsprechend den Angaben des Herstellers wurde der Inahlt eines Vials - 150 mg Gabexat mesilat und 200 mg Mannit - zunächst in 5 ml Ringer-Laktat-Lösung aufgelöst und dann auf 500 ml Ringer-Laktat-Lösung (Apotheke des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin) verdünnt. Um die Menge von 450 mg Gabexat mesilat zu applizieren, wurde entsprechend der Inhalt von 3 Vials, um die Menge von 1800 mg Gabexat mesilat zu applizieren, der Inhalt von 12 Vials in 500 ml Ringer-Laktat-Lösung aufgelöst. Wegen der Hydrolysegefahr wurde die wässrige Lösung von FOY jeweils erst kurz vor der Applikation frisch angesetzt. (Die gebrauchsfertige Infusionslösung bleibt dann mindestens 24 Stunden stabil). Für die intravenöse Infusion wurde ein Tropfenzähler verwendet (INFUSOMAT II, Fa. B.Braun - Melsungen).

Alle 19 Patienten waren bereits am Vortag auf Kallikrein i.c. getestet worden. Für die erneute Kallikreininjektion wurden wiederum 2 E Kallikrein (Injektionsvolumen 0.05 ml) in die Volarhaut des Unterarm injiziert. Dabei wurde stets der andere Unterarm zur Testung herangezogen. Die Herstellung der Kallikreinlösung, die Berechnung der sich nach Kallikreininjektion entwickelnden Ödem- und Erythemflächen sowie die fotografische Dokumentation wurden bereits beschrieben (s. 3.1.2.).

Bei den Patienten mit chronischer Urtikaria wurde zusätzlich untersucht, ob sich die Quaddelentwicklung dieser Patienten durch FOY - Infusion beeinflussen läßt. Es wurde vom Untersucher darauf geachtet, ob sich die jeweils unmittelbar vor der Infusion bestehenden Quaddeln unter der Infusion mit Gabexat mesilat verändern (speziell: ob es zum Abklingen einzelner Quaddeln kommt). Außerdem sollte jeder Patient mit chronischer Urtikaria über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion ein Protokoll über den Verlauf seiner Quaddelentwicklung führen. In diesem Protokoll sollten insbesondere Ort und Zeit neu auftretender Quaddeln dokumentiert werden.

4.1.2.1. Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY)

19 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten (davon 6 Patienten mit chronischer Urtikaria) wurden 150 mg Gabexat mesilat in 500 ml Ringer-Laktat-Lösung über einen Zeitraum von 100 Minuten intravenös infundiert (≈ 1.5 mg Gabexat mesilat / min). 30 Minuten vor Ende der Infusion wurden den Patienten 2 E Kallikrein in die Volarhaut des Unterarms injiziert. Die Flächen der sich entwickelnden Ödeme und Erytheme wurden 20', 60', 2 h, 5 h und 24 h nach der Kallikreininjektion aufgezeichnet und gemessen.

4.1.2.2. Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY)

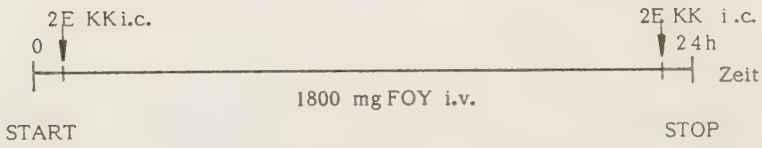
13 von 19 bereits auf 150 mg Gabexat mesilat i.v. getesteten Patienten (s. 4.1.2.1.), bekamen am darauf folgenden Tag 450 mg Gabexat mesilat in 500 ml Ringer-Laktat-Lösung über einen Zeitraum von 300 Minuten intravenös infundiert (≈ 1.5 mg Gabexat mesilat / min). Wiederum wurden 30 Minuten vor Ende der Infusion 2 E Kallikrein i.c. injiziert und die Ödem- und Erythemflächen 20', 60', 2 h, 5 h und 24 h nach der Injektion auf die bereits beschriebene Weise gemessen.

4.1.2.3. Infusion von 1800 mg Gabexat mesilat (FOY)

Bei einem Patienten mit Morbus Reiter waren die arthritischen Schmerzen im Bereich des linken Zeigefingers nach Infusion von 450 mg Gabexat mesilat völlig abgeklungen. Der Patient gab an, daß dieser Fingerschmerz seit mehr als einem Jahr kontinuierlich bestanden habe. Daraufhin wurde geprüft, ob eine Langzeitinfusion von Gabexat mesilat (1800 mg FOY / 24 h) in der Lage sei, auch die von dem Patienten im Bereich der Hüfte, der Schultergelenke und der rechten Hand beklagten Schmerzen zu bessern.

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung stand der Patient unter keiner Medikation mit Analgetika oder Antiphlogistika. Entsprechende Präparate wurden 3 Tage vor der FOY - Infusion abgesetzt.

Um die Wirkung dieser FOY - Langzeitinfusion im Hinblick auf die Kallikreinhemmung zu objektivieren, wurden am Ende der 1. und am Ende der 23. Stunde dieser Infusion jeweils 2 E Kallikrein (KK) in die Volarhaut des Unterarms injiziert (s.Skizze). Die sich entwickelnden Ödem- und Erythemflächen wurden unter Beachtung des zeitlichen Verlaufes bestimmt.



4.2. Ergebnisse der FOY - Infusionen

4.2.1. Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY)

19 Patienten erhielten unter einer Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY) 2 E Kallikrein intrakutan injiziert. Die Frühphase-Reaktion auf Kallikrein (Quaddel und Reflexerythem) konnte durch FOY nicht beeinflußt werden. Ein solcher Einfluß war bei Patienten mit akuter Urtikaria (n=4) und bei Patienten ohne Urtikaria (n=9) auch im Rahmen der Spätphase (Ödem und Erythem) nicht zu beobachten. (Nur im Einzelfall war es bei einem Patienten mit Psoriasis sowie bei einem Patienten mit mikrobiellem Ekzem zu einer schwächeren Ödem- und Erythementwicklung gekommen).Hingegen konnte das sich während der Spätphase entwickelnde Ödem und Erythem bei 4 von 6 Patienten mit chronischer Urtikaria deutlich abgemildert werden (verglichen mit der Reaktion auf Kallikrein i.c. ohne FOY - Infusion).

Eine Infusion von 150 mg Gabexat mesilat führte bei keinem der Patienten mit chronischer Urtikaria (n=6) zum Abklingen bereits bestehender Quaddeln. Im Anschluß an die FOY - Infusion war es zudem bei keinem dieser Patienten zu einer Abschwächung der Quaddelentwicklung gekommen (Beobachtungszeitraum: 24 Stunden).

Eine Patientin mit chronischer Urtikaria entwickelte 25 Minuten nach Kallikreininjektion - unter FOY - ein großes Ödem mit Erythem im äußeren Halsbereich. Nach 70 Minuten zeigte diese Patientin eine massive Quaddelentwicklung im Stamm- und Oberschenkelbereich. Eine andere Patientin mit akuter Urtikaria bemerkte zunächst - noch während der FOY-Infusion - ein Zungenbrennen, gefolgt von einem Ödem im Mundschleimhautbereich. 60 Minuten nach der Kallikreininjektion reagierte diese Patientin mit der Ausbildung zahlreicher Quaddeln am ganzen Körper - mit landkartenartiger Struktur besonders im Bereich der Schulterregion. Beide Patientinnen hatten am Tag zuvor auf Kallikrein i.c. nicht mit einer Verschlimmerung ihrer Urtikaria reagiert.

ÖDEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Chronische Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$=117 (d: 93-239)	$\tilde{x}$=217 (d: 0-1049)	$\tilde{x}$=567 (d:85- 912)	$\tilde{x}$=555 (d:101-1302)	$\tilde{x}$=39 (d:30-164)
Akute Urtikaria (n=4)	$\tilde{x}$=142 (d:120-219)	$\tilde{x}$=119 (d: 0- 462)	$\tilde{x}$=207 (d: 0-1162)	$\tilde{x}$=478 (d:330-6394)	$\tilde{x}$=72 (d:28-398)
Andere (n=9)	$\tilde{x}$=126 (d: 75-232)	$\tilde{x}$=184 (d:10- 286)	$\tilde{x}$=161 (d:12- 531)	$\tilde{x}$=144 (d: 10- 699)	$\tilde{x}$=75 (d: 1-426)
ERYTHEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Chronische Urtikaria (n=6)	$\tilde{x}$= 576 (d:235-1224)	$\tilde{x}$=445 (d: 76-1049)	$\tilde{x}$=621 (d: 85- 912)	$\tilde{x}$=555 (d:101-1302)	$\tilde{x}$=39 (d:30-164)
Akute Urtikaria (n=4)	$\tilde{x}$=1234 (d:534-1760)	$\tilde{x}$=706 (d:543-3403)	$\tilde{x}$=578 (d:413-5336)	$\tilde{x}$=478 (d:330-6394)	$\tilde{x}$=72 (d:28-398)
Andere (n=9)	$\tilde{x}$= 268 (d: 0-1105)	$\tilde{x}$= 19 (d: 0- 615)	$\tilde{x}$=130 (d: 0- 527)	$\tilde{x}$=144 (d: 0- 699)	$\tilde{x}$=79 (d: 0-426)

Tab.6 Ödem- und Erythemflächen in mm^2 nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. unter Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY) - bei 19 Patienten. Angegeben sind jeweils die Medianwerte $\tilde{x}$ sowie die Spannweite d.

Urtikariaschub nach Kallikrein i.c. (unter FOY) I

Abb.30-31 25 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c. -unter Infusion von 150 mg Gabexat mesilat (FOY)- entwickelte sich ein Ödem im Halsbereich. Nach 70 Minuten dann starke Quaddelbildung im Stamm- und Oberschenkelbereich. Pat. mit chron. Urtikaria.

Urtikariaschub nach Kallikrein i.c. (unter FOY) II

Abb.32-33 20 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c. bemerkte die Patientin ein Zungenbrennen und ein Ödem der Mundschleimhaut. Nach 60 Minuten starke Quaddelbildung mit landkartenartigen Strukturen im Schulterbereich. Pat.(53J), akute Urtikaria.

4.2.2. Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY)

13 von 19 Patienten, die bereits auf 150 mg Gabexat mesilat (FOY) getestet worden waren, erhielten erneut - diesmal unter einer Infusion von 450 mg FOY - 2 E Kallikrein intrakutan injiziert. Es galt zu überprüfen, ob FOY in dieser höheren Dosierung schon eher in der Lage sei, die nach Kallikreininjektion einsetzende Ödem- und Erythementwicklung abzuschwächen, als dies nach 150 mg FOY möglich gewesen war.

Von den 13 Patienten, die auf 450 mg Gabexat mesilat untersucht wurden, reagierten 7 auf die Kallikreininjektion mit einem schwächeren Ödem u./o. Erythem. Diese Abschwächung war besonders deutlich bei zwei der drei Patienten mit chronischer Urtikaria. (Bei beiden kam es unter FOY nicht zur Ausbildung von Petechien am Ort der Kallikreininjektion, während diese im Vorversuch ohne FOY beobachtet worden waren).

Bei einem Patienten mit chronischer Urtikaria blaßten die im Rahmen der Grundkrankheit bestehenden Quaddeln unter der FOY - Infusion deutlich ab. Hingegen war es auch nach Infusion von 450 mg Gabexat mesilat nicht möglich, den Verlauf der chronischen Urtikaria (n=3) abzumildern (Beobachtungszeitraum: 24 Stunden).

Patienten mit akuter Urtikaria (n=2) sprachen auch auf 450 mg FOY nicht im Sinne einer Hemmung des injizierten Kallikreins an.

In der Gruppe mit Dermatitis atopica (n=2) und mikrobiellem Ekzem (n=2) zeigte - jeweils ein Patient unter 450 mg FOY eine abgeschwächte Wirkung auf Kallikrein i.c. Der andere Patient mit atopischer Dermatitis entwickelte bereits kurz nach der Kallikreininjektion eine " weiße Quaddel " und in der Spätphase ein großes, nicht druckempfindliches Ödem. Eine Erythembildung war bei diesem Patienten unter 450 mg FOY nicht zu erkennen.

Während sowohl der Patient mit Morbus Reiter als auch der Patient mit Kontaktekzem unter 450 mg FOY nicht mehr so stark auf Kallikrein i.c. reagierten, ließ FOY eine derartige Hemmwirkung bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris (n=2) vermissen.

5 Patienten berichteten, daß das unmittelbar nach der Kallikreininjektion im Einstichbereich verspürte Brennen unter FOY ca. 30s später eingesetzt habe. Außerdem sei die Intensität des Brennens schwächer gewesen als nach Kallikrein i.c. ohne FOY. Bei 4 Patienten war das sich nach der Kallikreininjektion ausbildende Ödem unter FOY nicht mehr druckempfindlich.

Die Ergebnisse der Prüfung auf 450 mg Gabexat mesilat sind zur besseren Übersicht tabellarisch zusammengefaßt:

		Q	R	Ö	E
Patient 3	Chronische Urtikaria	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Patient 4	Chronische Urtikaria	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Patient 6	Chronische Urtikaria	–	–	–	–
Patient 10	Akute Urtikaria	–	–	–	–
Patient 12	Akute Urtikaria	–	–	–	–
Patient 14	Dermatitis atopica	↓	↓	↓	↓
Patient 15	Dermatitis atopica	↑↑	–	↑↑	–
Patient 18	Psoriasis vulgaris	–	–	↓	↓
Patient 24	Psoriasis vulgaris	–	–	–	–
Patient 20	Morbus Reiter	–	–	↓	↓
Patient 21	Kontaktekzem	↓	–	↓	–
Patient 22	Mikrobielles Ekzem	↓	↓	↓	↓
Patient 23	Mikrobielles Ekzem	–	–	↑	↑

Tab.7 Abgeschwächte (↓/↓↓) bzw. verstärkte (↑/↑↑) Reaktion auf 2E Kallikrein i.c. unter Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY) im Vergleich zur Reaktion auf Kallikrein i.c. ohne FOY. (Q=Quaddel, R=Reflexerythem, Ö=Ödem, E=Erythem).

ÖDEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Chronische Urtikaria (n=3)	$\tilde{x}$=120 (d:112-220)	$\tilde{x}$= 91 (d:0-181)	$\tilde{x}$=237 (d:66-683)	$\tilde{x}$=345 (d:291-564)	$\tilde{x}$=24 (d:15-44)
Akute Urtikaria (n=2)	$\tilde{x}$=123 (d: 94-151)	$\tilde{x}$= 0 (d:0-0)	$\tilde{x}$= 0 (d:0-0)	$\tilde{x}$=216 (d: 36-395)	$\tilde{x}$=29 (d:16-42)
Andere (n=8)	$\tilde{x}$=133 (d: 97-382)	$\tilde{x}$=144 (d:1-528)	$\tilde{x}$= 70 (d:1-488)	$\tilde{x}$=112 (d: 1-840)	$\tilde{x}$=34 (d:4-464)
ERYTHEM	20'	60'	2 h	5 h	24 h
Chronische Urtikaria (n=3)	$\tilde{x}$=479 (d:457- 567)	$\tilde{x}$=420 (d: 90-714)	$\tilde{x}$=237 (d:66-633)	$\tilde{x}$=345 (d:291-564)	$\tilde{x}$=24 (d:15-44)
Akute Urtikaria (n=2)	$\tilde{x}$=921 (d:343-1498)	$\tilde{x}$=419 (d:156-688)	$\tilde{x}$=266 (d:97-435)	$\tilde{x}$=216 (d: 36-395)	$\tilde{x}$=29 (d:16-42)
Andere	$\tilde{x}$=245 (d: 0 -635)	$\tilde{x}$= 24 (d: 0 -319)	$\tilde{x}$= 61 (d: 0-151)	$\tilde{x}$= 83 (d: 0 -530)	$\tilde{x}$=32 (d:0-464)

Tab.8 Ödem- und Erythemflächen in mm^2 nach Injektion von 2E Kallikrein i.c. unter Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY) - bei 13 Patienten. Angegeben sind jeweils die Medianwerte $\tilde{x}$ sowie die Spannweite d.

Eine Patientin mit chronischer Urtikaria entwickelte 45 Minuten nach der Kallikreininjektion - unter Infusion von 450 mg FOY - ein erst rechts- dann auch linksseitiges Gesichtserythem. Dieses Erythem war 2 1/2 Stunden nach seinem Auftreten wieder verschwunden. (Anamnestisch waren solche Gesichtserytheme bei dieser Patientin im Rahmen postklimakterischer Beschwerden seit längerer Zeit bekannt).

Abb.34 Gesichtserythem nach i.c. Kallikreininjektion - unter Infusion von 450 mg FOY. Patientin (53J) mit chronischer Urtikaria.

Kallikreinhemmung durch Gabexat mesilat (FOY) I

Abb.35 10 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c.: deutliches Ödem ohne Erythem. Patient (42J) mit Kontaktekzem.

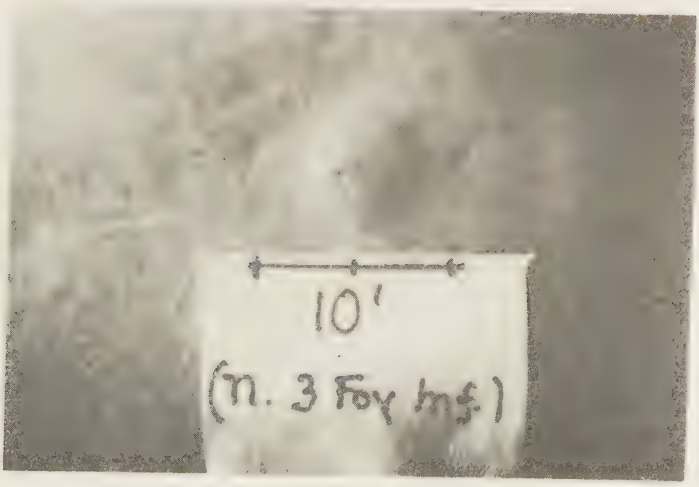


Abb.36 Erneute Injektion von 2 E Kallikrein i.c. unter Infusion von 450 mg FOY. Nach 10 Minuten zeigt sich diesmal nur eine kleine Quaddel.

Kallikreinhemmung durch Gabexat mesilat (FOY) II

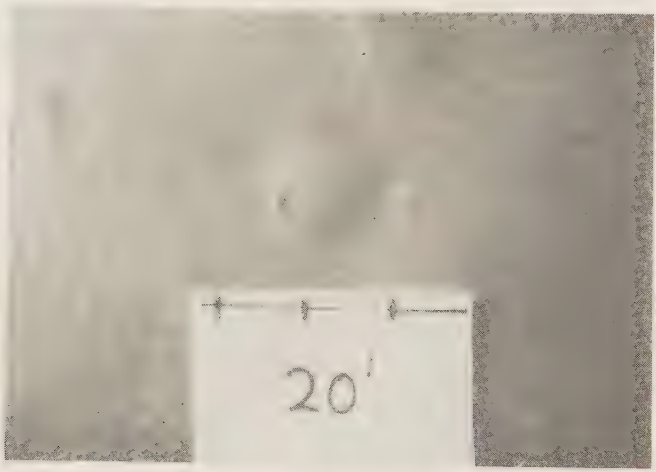


Abb.37 20 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c.: kleine Quaddel mit schmalem Erythemsaum. Patient (50J) mit atopischer Dermatitis.

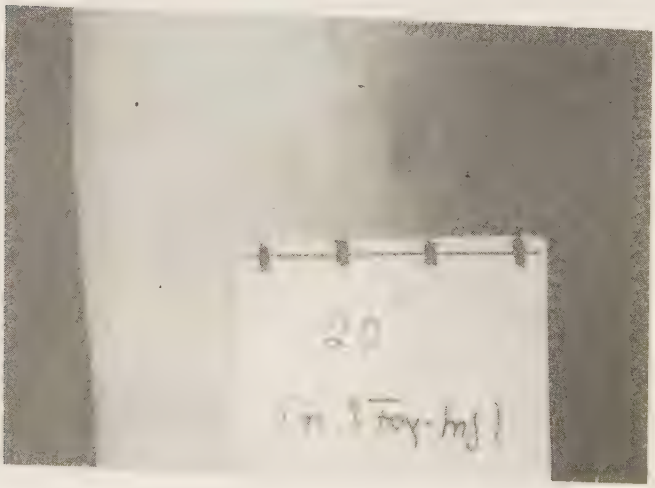


Abb.38 Erneute Injektion von 2 E Kallikrein i.c. unter Infusion von 450 mg FOY. Diesmal keine Ausbildung einer Quaddel oder eines Erythems.

Kallikreinhemmung durch Gabexat mesilat (FOY) III

Abb.39 60 Minuten nach Injektion von 2 E Kallikrein i.c.: ausgeprägtes Ödem und Erythem. Patient (47J) mit chron. Urtikaria.

Abb.40 Erneute Injektion von 2 E Kallikrein i.c. unter Infusion von 450 mg FOY. Nach 60 Minuten zeigt sich diesmal eine deutliche Abschwächung von Ödem und Erythem.

4.2.3. Infusion von 1800 mg Gabexat mesilat (FOY)

Nachdem der Patient mit Morbus Reiter nach Infusion von 450 mg Gabexat mesilat (FOY) berichtet hatte, daß ein seit längerer Zeit bestehender Fingerschmerz völlig abgeklungen sei, wurde bei diesem Patienten eine FOY - Langzeitinfusion durchgeführt (1800 mg FOY / 24 h). Noch unter der Infusion gab der Patient eine bessere Beweglichkeit im rechten Cubital- und Handgelenk an. Am Ende der Infusion war der oft quälende Lumbalschmerz deutlich abgeschwächt. Diese Schmerzlinderung blieb drei Tage lang bestehen. Am 4. Tag nach FOY - Applikation traten die Schmerzen in den betreffenden Regionen mit bekannter Intensität wieder auf.

Wurde bei diesem Patienten Kallikrein (2E) eine Stunde nach Beginn der FOY - Langzeitinfusion intrakutan injiziert, so kam es zu einer deutlichen Abschwächung der Spätreaktion auf Kallikrein (Ödem- und Erythementwicklung). Hingegen war die Frühreaktion (Quaddel und Reflexerythem) im Vergleich zur Reaktion auf Kallikrein i.c. ohne FOY nicht verändert. Die Injektion von 2E Kallikrein i.c. eine Stunde vor Ende der FOY - Langzeitinfusion führte nicht zu einer Abschwächung, sondern zu einer Verstärkung der Hautreaktion auf Kallikrein.

Ödem	20'	60'	2h	5h	24h
ohne FOY - Infusion	109	87	66	109	322
nach 1 Stunde FOY	170	48	135	19	67
nach 23 Stunden FOY	319	23	208	295	705
Erythem	**20'**	**60'**	**2h**	**5h**	**24h**
ohne FOY - Infusion	276	0	66	109	322
nach 1 Stunde FOY	448	48	135	19	67
nach 23 Stunden FOY	610	119	208	295	705

Tab.9 Ödem- und Erythemflächen (mm^2) nach Inj. von 2E Kallikrein i.c. ohne FOY und unter FOY-Langzeitinfusion (1800mg/24h), Patient (38J) mit Morbus Reiter.

5. DIE REAKTION DER MENSCHLICHEN HAUT AUF TANGENTIALE VIBRATION - VOR UND NACH INFUSION VON GABEXAT MESILAT (F O Y)

5.1. Material und Methodik

5.1.1. Verwendetes Material

5.1.1.1. Gabexat mesilat (FOY - Fa. Sanol Schwarz, 4019 Monheim)
Nähere Beschreibung s. 4.1.1.2.

5.1.1.2. Broxodentvibrator (Fa. Broxo, Genf, Schweiz)

Es handelt sich dabei um einen auf dem Prinzip der elektrischen Zahnbürste beruhenden Vibrator mit stumpf-kegelförmigem Vibrationskopf. Für diesen Vibrator haben LAMPRECHT und SCHAARSCHMIDT (s. Stüttgen - (92)) folgende technische Daten erhoben :

Durchmesser des Vibrationskopfes	: 1.95 cm
Schwingungsamplitude (außen)	: 10 mm
Schwingungsamplitude (innen)	: 0.5 mm
Vibrationsfrequenz	: 50 U / s
Auflagegewicht	: 196 p

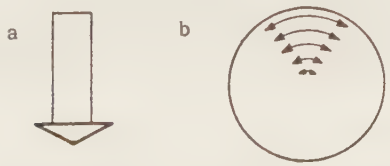


Abb.41 Vibrationskopf (Schema) : a Seitenansicht,
b Kontaktfläche mit der Haut.

5.1.2. Experimentelles Vorgehen

Für die eigenen Untersuchungen zur tangentialen Vibration der Haut wurde methodisch auf die von STÜTTGEN u. Mitarb. zu diesem Thema beschriebenen Versuche zurückgegriffen (92).

Die tangentiale Vibration wurde bei insgesamt 8 Patienten durchgeführt. Ein Teil dieser Patienten war bereits auf Kallikrein i.c. unter FOY - Infusion getestet worden (s. Teil 4).

Der Vibrationskopf wurde jeweils in freier Position auf die Haut über der Schulter (oberhalb des Proc. acromialis) aufgesetzt. Bei jedem dieser Patienten erfolgte eine 5 minütige Vibration der Haut. 3 und 6 Minuten nach dem Ende der Vibration wurden die Umrisse des sich entwickelnden Ödems und Erythems aufgezeichnet und mittels Computer auf die entsprechenden Flächen umgerechnet.

Anschließend erhielt jeder Patient eine Infusion von 300 mg Gabexat mesilat über einen Zeitraum von 200 Minuten infundiert (≈ 1.5 mg FOY / min). Die Vibration wurde bei jedem Patienten 20 Minuten vor Ende der FOY - Infusion wiederholt. Testfläche war diesmal die Haut der anderen Schulterseite. Die Ergebnisse beider Vibrationen wurden miteinander verglichen.

5.2. Ergebnisse der tangentialen Vibration der Haut

5.2.1. Vibration der Haut ohne FOY - Infusion

Bei 5 von 8 Patienten war es am Ende der Vibration zur Ausbildung eines ringförmigen Ödems gekommen (der äußere Rand war stärker ödematös als das Zentrum). Nur zwei Patienten mit chronischer

Urtikaria und ein Patient mit akuter Urtikaria ließen nach 5 Minuten Vibration eine derartige Ödembildung vermissen. Bei zwei Patienten kam es am Vibrationsort zur Abschilferung der oberen Epidermisschichten. Das Ödem war 15 Minuten nach Beendigung der Vibration nur noch schwach zu tasten. Nur bei einem Patienten mit chronischer Urtikaria war das Ödem auch noch nach 90 Minuten deutlich sichtbar.

Noch unter der Vibration entwickelte sich bei allen Patienten ein Erythem. Dieses war bei einem Patienten mit akuter Urtikaria und bei der Patientin mit Erythrosis faciei besonders ausgeprägt. Das Erythem blaßte bei allen Patienten innerhalb von 30 Minuten nach Vibrationsende fast völlig ab.

Abb.42 Ödem und Erythem nach tangentialer Vibration der Haut. Ferner zu erkennen: zentrale Vertiefung und Abschilferung der Epidermis. Patient (47J) mit chronischer Urtikaria. Foto: 3' nach Ende der 5 minütigen Vibration.

5.2.2. Vibration der Haut unter FOY - Infusion

Nur ein Patient mit mikrobiellem Ekzem ließ nach der Vibration unter Gabexat mesilat (300 mg /200 min i.v.) eine Abschwächung der Ödembildung erkennen. Bei drei Patienten war die durch die Vibration provozierte Ödembildung unter FOY stärker als ohne FOY. Ein Patient mit chronischer Urtikaria, der auf die Vibration zunächst nicht mit einer Ödembildung reagiert hatte, entwickelte nach fünf Minuten Vibration - unter FOY - mehrere Quaddeln am Vibrationsort.

Die Erythembildung war bei 6 von 8 Patienten stärker ausgeprägt, wenn die Vibration unter FOY - Infusion durchgeführt wurde. Nur bei einer Patientin mit Arzneimittelexanthem war es unter FOY zu einer Abschwächung der Erythembildung gekommen.

Diese Befunde sind im Hinblick auf die deutliche Reduktion der Vibrationsurtikaria unter hochdosierter Trasylol - Infusion (500.000 KIE / 20 min i.v.) bemerkenswert (92).

ÖDEM (n=8)	3'	6'
Vibration ohne FOY	$\tilde{x}$=102 (d:0-314)	$\tilde{x}$= 40 (d:0-375)
Vibration unter FOY	$\tilde{x}$= 99 (d:0-543)	$\tilde{x}$=113 (d:0-510)
ERYTHEM (n=8)	3'	6'
Vibration ohne FOY	$\tilde{x}$=701 (d:142-1628)	$\tilde{x}$=694 (d: 21-2871)
Vibration unter FOY	$\tilde{x}$=1215 (d:52-4542)	$\tilde{x}$=898 (d:168-4442)

Tab.10 Ödem- und Erythembildung (mm^2), 3 und 6 Minuten nach 5 minütiger Vibration der Haut - ohne FOY und unter FOY-Infusion (300 mg Gabexat mesilat / 200 min i.v.), bei 8 Patienten. ($\tilde{x}$ = Median, d = Spannweite).

6. DISKUSSION

Die Reaktion der Haut auf intrakutan injiziertes Kallikrein wurde phasengerecht differenziert. Es konnte nachgewiesen werden, daß es eine Früh- und eine Spätreaktion gibt, die sich besonders durch die unterschiedliche Exsudation im Bereich der Hautschichten unterscheidet. So imponierte im Rahmen der Frühreaktion eine circumscripte Quaddel mit histologisch erkennbarer Eosinophilenanschoppung. Merkmale der Spätreaktion waren ein diffuses Ödem, Fibrinablagerungen sowie ein vorwiegend perivaskuläres, stellenweise lymphozytäres Zellinfiltrat. RYAN (79) vermutet in diesem Zusammenhang, daß Irritationen der Haut zu einer epidermalen Freisetzung von Fibrinolyse-Inhibitoren führen, in deren Folge es zu einer Fibrinablagerung im Bereich der Dermis kommt. Diese Fibrinablagerung soll im Rahmen der Entzündungsreaktion für das Auftreten des Zellinfiltrates verantwortlich sein.

Die unterschiedlichen Reaktionen in Abhängigkeit von der Diagnose ließen erwartungsgemäß erkennen, daß die Hautreaktion auf Kallikrein ein individuelles Patientencharakteristikum darstellt. Nur die Patienten mit chronischer Urtikaria zeigten eine verstärkte Bereitschaft zur Spätreaktion. Dieser Befund konsolidiert die von MICHAELSSON und JUHLIN sowie von DOEGLAS und BLEUMINK dargestellten Ergebnisse (20,51). Als besonderer Ausdruck dieser verstärkten Reaktion auf Kallikrein dürfen wohl auch die bei zwei Patienten am Injektionsort aufgetretenen Petechien angesehen werden. Von DUCK (25) stammt der Hinweis, daß Patienten mit chronischer Urtikaria im Plasma keinen Mangel an Proteinasen-Inhibitoren aufweisen. Somit bleibt noch unklar, worauf die verstärkte Sensitivität der Haut auf Kallikrein bei der chronischen Urtikaria beruht. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang auch ein Proteinasen-Inhibitormangel im Bereich der Haut selbst; denn schon normalerweise unterscheiden sich die Proteinasen-Inhibitoren in ihrem Spektrum und in ihrer Konzentration zwischen Plasma und Haut (4,31,53,62,78,94).

Die Zweigipfligkeit der urtikariellen Reaktion auf Kallikrein, einschließlich des variablen Erythems, deutet auf ein Mediatorensystem hin, welches in der Frühphase provoziert wird und nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden zur Ausbildung eines Ödems führt. Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit der Frage, welche Mediatoren für die Entwicklung der Spätreaktion verantwortlich sind (72,84,86,104). Sowohl DOR (22) als auch DORSCH (23) halten eine Beteiligung des Kallikrein-Kinin-Systems an verzögerten Hautreaktionen für wahrscheinlich. STÜTTGEN konnte dokumentieren, daß intrakutan injiziertes Bradykinin nach einer Latenzzeit von 3 Stunden zur Entwicklung eines erneuten Gipfels der Wärmestrahlung führt. Diese Dokumentation wurde hier für die intrakutane Kallikreininjektion fortgesetzt. Es wird aber noch weiterer Untersuchungen mit adäquaten Methoden bedürfen, um die verschiedenen Mediatoren zum Zeitpunkt der Früh- und Spätreaktion aufzuklären.

Die Untersuchungen der Reaktion der Haut auf intrakutan injiziertes Kallikrein waren Voraussetzung, um der Frage nachzugehen, ob Proteinasenhemmer vom Antitrypsintyp, wie z.B. Gabexat mesilat (FOY), in der Lage sind, die durch Kallikrein provozierte Hautreaktion zu beeinflussen. FOY unterscheidet sich von Trasylol®, dem seit vielen Jahren bekannten natürlichen Proteinasenhemmer, nicht nur in der Intensität der Trypsinhemmung, sondern insbesondere durch sein niedriges Molekulargewicht und seine kurze biologische Halbwertszeit.

Während eine relativ niedrig dosierte Infusion von 150 mg Gabexat mesilat innerhalb von 1 1/2 Stunden kein einheitliches Ergebnis brachte, führte eine Erhöhung der Dosis auf 450 mg bei einer gesamten Infusionsdauer von 5 Stunden schon zu einer deutlicheren Hemmung der Kallikreinwirkung. Ob diese Hemmwirkung statistische Signifikanz besitzt, sollte zu einem späteren Zeitpunkt an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden. Schon jetzt läßt sich aber sagen, daß die Spätreaktion auf Kallikrein auch in dieser höheren Dosierung von Gabexat mesilat nicht in dem Maße blockert wurde, wie es bei einer einfachen Relation zwischen Enzym und Inhibitor zu erwarten gewesen wäre. Es drängt sich hierbei die Frage auf, ob bei der intrakutanen

Injektion eines bestimmten Enzyms nicht kurzfristig weitere Mediatoren mobilisiert werden, die dann nicht mehr der Kontrolle durch Proteinasenhemmstoffe unterliegen.

Ferner war es durch Infusion mit Gabexat mesilat nicht möglich, die urtikariellen Eruptionen der Patienten mit chronischer Urtikaria zum Stoppen zu bringen. Hier lag ein deutlicher Unterschied zu den positiven Ergebnissen, die von JUHLIN und MICHAELSSON mit hochdosiertem Aprotinin erzielt wurden (52). Auch im eigenen Patientengut war ein Patient mit chronischer Urtikaria nach einer einmaligen Gabe von 500.000 KIE Aprotinin zum ersten Mal seit 8 Jahren für mehrere Wochen beschwerdefrei.

Die unterschiedliche Wirkung des niedermolekularen Gabexat mesilats und des hochmolekularen Aprotinins wurde besonders am Beispiel der tangentialen Vibration der Haut deutlich. Während die Quaddelentwicklung unter der Vibration - die sogenannte Vibrationsurtikaria - in einem Maße durch Aprotininfusion gehemmt werden konnte, wie dies durch hochdosierte Kortikosteroidmedikation erreichbar ist (92), wurde eine entsprechende Wirkung des Gabexat mesilats auch bei hoher Dosierung und langfristiger Infusion nicht beobachtet. Dabei sollte beachtet werden, daß der Schwerpunkt der tangentialen Vibration innerhalb der Epidermis liegt. Unter diesem Gesichtspunkt kann diskutiert werden, ob nicht das niedermolekulare Gabexat mesilat auf dem Wege zur Epidermis schneller abgebaut wird als das hochmolekulare Aprotinin; abgesehen davon bedürfen die Bindungskapazitäten innerhalb der Epidermis noch einer besonderen Untersuchung.

Es liegt aber bei Trasylol® die bekannte Schwierigkeit vor, daß seine Applikation - bei entsprechender Disposition - zu einer anaphylaktischen Reaktion führen kann. Diese Tatsache erschwert insbesondere die wiederholte Anwendung von Aprotinin. In dieser Hinsicht soll Gabexat mesilat eindeutig Vorteile bieten, da es auch bei längerer Anwendung bisher in keinem Fall zu einer Überempfindlichkeit geführt hat.

NOAK betont in diesem Zusammenhang (69), daß schon wegen des geringen Molekulargewichts nicht mit einer Antigenität von FOY zu rechnen sei. Offen bleibt allerdings, warum zwei Patienten nach intrakutaner Kallikreininjektion - unter Infusion von FOY - mit einer Verschlimmerung ihrer Urtikaria reagierten. Als Ursache für eine solche Exazerbation kann neben einer allergischen Reaktion (auf Depot-Padutin® oder FOY) auch eine Veränderung des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichts (mit konsekutiver Mediatorenfreisetzung) diskutiert werden.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß das Modell der intrakutanen Kallikreininjektion mit seinen verschiedenen Reaktionsstufen geeignet ist, die Wirksamkeit von verschiedenen Antiproteinasen - Systemen zu erkennen und zu differenzieren. Es wird weiterer klinischer Untersuchungen bedürfen, um die Effizienz von Gabexat mesilat für die Therapie bestimmter Dermatosen zu diskutieren.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel dieser Untersuchung, die Wirksamkeit eines neuen polyvalenten Proteinasen-Inhibitors - Gabexat mesilat (FOY) - am Modell der intrakutanen Kallikreininjektion sowie der tangentialen Vibration der Haut zu überprüfen. 24 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten, darunter 6 Patienten mit chronischer Urtikaria - wurden zunächst auf Kallikrein intrakutan (ohne FOY) getestet. Mittels klinischer, histologischer und thermografischer Methoden konnte die Hautreaktion auf Kallikrein phasengerecht differenziert werden. Es zeigte sich hierbei, daß es eine Frühreaktion und eine Spätreaktion gibt, die sich besonders durch die unterschiedliche Exsudation im Bereich der Hautschichten unterscheidet.

Während eine Infusion von 150 mg Gabexat mesilat über 1 1/2 Stunden zu keinem einheitlichen Ergebnis führte, war eine Infusion von 450 mg über 5 Stunden schon mehr in der Lage, das Ödem und Erythem der Spätreaktion auf Kallikrein zu unterdrücken. In Einzelfällen kam es unter Gabexat mesilat zu einer stärkeren Reaktion auf die intrakutane Kallikreininjektion.

Im Gegensatz zum natürlichen Proteinasen-Inhibitor Aprotinin konnte eine Infusion von 300 mg Gabexat mesilat über 3 1/2 Stunden die Vibrationsurtikaria nicht hemmen. Ebensowenig war es möglich, die urtikariellen Eruptionen der Patienten mit chronischer Urtikaria (n=6) durch FOY zum Stoppen zu bringen. Hingegen besserten sich die Gelenkschmerzen eines Patienten mit Morbus Reiter unter hochdosierter Gabexat mesilat - Infusion (1800 mg / 24 h).

Es wird weiterer klinischer Untersuchungen bedürfen, um die Effizienz von Gabexat mesilat (FOY) für die Therapie von Dermatosen beurteilen zu können.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALA-ADINI,S., G.STÜTTGEN
Beeinflussung der Wirkung epicutan applizierten Trypsins durch Trypsininhibitor und dermatologische Vorbehandlung der menschlichen Haut in vivo
Arch.klin.exp.Derm. 238: 97-106 (1970)

2. ARMSTRONG,D., J.P.JEPSON, C.A.KEELE, J.W.STEWART
Pain-producing substance in human inflammatory exsudates and plasma
J.Physiol. 135: 350-370 (1957)

3. BAUER,J., S.FUTTERMANN, D.A.DREILING
Anaphylactic shock secondary to initial Trasylol administration
Am.J.Gastroent. 56: 542-544 (1971)

4. BELOFF,A.
The skin protease inhibitory factor of plasma
Biochem. 40: 108-115 (1946)

5. BEROVA,N., I.PETROV, V.C.ANDREEV
Treatment of chronic urticaria with a proteinase (kallikrein) inhibitor
Br.J.Derm. 90: 431-434 (1970)

6. BIETH,J., M.PICHOIR, P.METAIS
The influence of α_2-Macroglobulin on the elastolytic and esterolytic activity of elastase
FEBS Letters, 8: 319-321 (1970)

7. BLEUMINK,E., DOEGLAS,H.M.G.
Deficiencies of protease inhibitors in patients with skin diseases
Dermatologica 154: 305-320 (1977)

8. BLEUMINK,E., KLOKKE,H.K.
Protease-inhibitor deficiencies in a patient with Weber-Christian Panniculitis
Arch.Dermatol. 120: 936-940 (1984)

9. CHAPMAN,L.F.
Mechanisms of the flare reaction in human skin
J.Invest.Dermatol. 69: 88-97 (1977)

10. CLINE,M.J., K.L.MELMON
Plasma kinins and cortisol: a possible explanation of the anti-inflammatory action of cortisol
Science 153: 1135-1137 (1966)

11. COLMAN,R.W.
Formation of human plasma kinin
N.Engl.J.Med. 291: 509-515 (1974)

12. COLMAN,R.W., P.Y.WONG
Participation of Hageman Factor dependent pathways in human disease states
Thromb.Haemostas. 38: 751-774 (1977)

13. CORMIA,F.E., J.W.DOUGHERTY
Proteolytic activity in development of pain and itching
J.Invest.Dermatol. 35: 21-26 (1960)

14. CULLMANN,W., P.M.KÖVARY, N.MÜLLER, W.DICK
Complement, coagulation and fibrinolytic parameters in hereditary angioedema (HAE)
Clin.exp.Immunol. 49: 618-622 (1982)

15. CURD,J.G., L.J.PROGRAIS, C.G.COCHRANE
Detection of active kallikrein in induced blister fluids of hereditary angioedema patients
J.Exp.Med. 152: 742-747 (1980)

16. CZARNETZKI,B.M., C.GALINSKI, R.MEISTER
Cutaneous and pulmonary reactivity in cholinergic urticaria
Br.J.Dermatol. 110: 587-591 (1984)

17. DENK,R., H.HOLZMANN, W.G.A.OHLER
Gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Blut bei Epidermolysis bullosa hereditaria
Klin.Wschr. 47: 1232-1233 (1969)

18. DILLARD,G.H.L., A.CHANUTIN
The protease and antiprotease of plasma of patients with cancer and other diseases
Cancer Res. 9: 665-668 (1949)

19. DOEGLAS,H.M.G., E.BLEUMINK
Familial cold urticaria - clinical findings
Arch.Dermatol. 110: 382-388 (1974)

20. DOEGLAS,H.M.G., E.BLEUMINK
Protease inhibitors in plasma of patients with chronic urticaria
Arch.Dermatol. 111: 979-985 (1975)

21. DONALDSON,V.H.
The challenge of hereditary angioneurotic edema
N.Engl.J.Med. 308: 1094-1095 (1983)

22. DOR,P.J. et al.
Induction of late cutaneous reaction by kallikrein injection Comparison with allergic-like late response to compound 48/80
J.Allergy Clin.Immunol. 71: 363-370 (1983)

23. DORSCH,W., R.GEIGER, H.J.REIMANN
Kallikrein-Aktivität und Histamingehalt von Saugblasenflüssigkeit aus allergen-induzierten cutanen Zweifachreaktionen
Allerg. 6: 88-91 (1983)

24. DOUGHERTY,J.W., F.E.CORMIA, S.UNRAU
Proteolytic activity in Pemphigus
Arch.Dermatol. 77: 281-284 (1958)

25. DUCK,H.-J., J.BARTH, J.WAGNER
Die antiproteolytische Kapazität des Serums bei verschiedenen Urtikariaformen
Derm.Mschr. 157: 491-499 (1971)

26. EFTEKHARI,N., A.M.WARD, R.ALLEN, M.W.GREAVES
Protease inhibitor profiles in urtikaria and angio-oedema
Br.J.Dermatol. 103: 33-39 (1980)

27. EISEN,A.Z., E.A.BAUER, J.JEFFREY
Human skin collagenase. The role of serum alpha-globulins in the control of activity in vivo and in vitro
Proc.Nat.Acad.Sci. 68: 248-251 (1971)

28. EISEN,V.
Kinin formation and fibrinolysis in human plasma
J.Physiol. 166: 514-529 (1963)

29. EISEN,V., L.GREENBAUM, G.P.LEWIS
Kinins and anti-inflammatory steroids
Br.J.Pharmacol. 34: 169-176 (1968)

30. FRÄKI,E.J., V.K.HOPSU-HAVU
Differential extraction of proteases and of endogenous protease inhibitors
Arch.Derm.Forsch. 242: 329-342 (1972)

31. FRÄKI,E.J., V.K.HOPSU-HAVU
Human skin proteases - partial purification and characterization of a protease inhibitor
Arch.Derm.Forsch. 243: 153-163 (1972)

32. FRIEDLÄNDER,R.
Die Wirkung des Kallikreins (PADUTINS) auf die Gefäße
Inaugural-Dissertation, Düsseldorf (1931)

33. FREY,E.K., H.KRAUT, E.WERLE
Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren
Enke-Verlag Stuttgart 1968

34. GALLIN,J.I., A.P.KAPLAN
Mononuclear cell chemotactic activity of kallikrein and plasminogen activator and its inhibition by C1-Inhibitor and α_2-Makroglobulin
J.Immunol. 113: 1928-1934 (1974)

35. GIGLI,I.
Heriditary angioedema
J.Invest.Dermatol. 60: 516-521 (1973)

36. GREUER,W., D.MISIC
Die lokale Fibrinolyse bei Ulcera cruris
Zschr.Haut-Geschl.-Krkh. 42: 743-748 (1967)

37. HABERLAND,G.L., P.MATIS
Trasylol, ein Proteinaseninhibitor bei chirurgischen und internen Indikationen
Med.Welt 22: 1367-1376 (1967)

38. HÄGERMARK,Ö.
Studies on experimental itch induced by kallikrein and bradykinin
Acta Dermatovener. (Stockholm) 54: 397-400 (1974)

39. HATANO,H., K.YAMAMOTO, N.KONO
Studies on fibrinolytic enzyme system in dermatology: local antifibrinolytic activity in several skin diseases
Keio J.Med. 11: 167-172 (1962)

40. HATANO,H., K.YAMAMOTO
Clinical use of AMCHA on several skin diseases (II)
Keio J.Med. 12: 113-117 (1963)

41. HAUSTEIN,U.F., K.-O. HAUSTEIN
Zur Wirkung synthetischer Antifibrinolytika auf allergische Reaktionen
Derm.Wschr. 153: 1274-1278 (1967)

42. HAUSTEIN,U.-F.
Quantitative Bestimmung des Gewebeaktivators der Fibrinolyse in gesunder und kranker Haut
Arch.klin.exp.Derm. 232: 245-259 (1968)

43. HAUSTEIN,U.-F.
Das fibrinolytische System bei allergischen Dermatosen
Derm.Mschr. 155: 776-782 (1969)

44. HAUSTEIN,U.-F.
Purpura hyperfibrinolytica als pathogenetisches Prinzip eines hämorrhagischen Mikrobides Miescher
Derm.Mschr. 155: 771-775 (1969)

45. HERXHEIMER,A., M.SCHACHTER
Weal and flare in human skin produced by histamine and other substances
Nature 30: 1510-1511 (1959)

48. HOLDSTOCK,D.J., A.P.MATHIAS, M.SCHACHTER
A comparative study of kinin, kallidin and bradykinin
Br.J.Pharmacol. 12: 149-158 (1957)

49. JUHLIN,L.
Vascular skin reactions in atopic dermatitis
Acta Dermatovener. 42: 218-229 (1962)

50. JUHLIN,L., G.MICHAELSSON
Vascular reactions in hereditary angioneurotic edema
Acta Dermatovener. 49: 20-25 (1969)

51. JUHLIN,L., G.MICHAELSSON
Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with chronic urticaria
Acta Dermatovener. 49: 26-36 (1969)

52. JUHLIN,L., G.MICHAELSSON
Use of a kallikrein inhibitor in the treatment of urticaria and hereditary angioneurotic edema
Acta Dermatovener. 49: 37-44 (1969)

53. JUNILLA,S.K., C.T.JANSEN, V.K.HOPSU-HAVU
Elastase and trypsin inhibitors of human skin and serum
Acta Dermatovener. 51: 251-256 (1971)

54. KAPLAN,A.P.
Activation and control mechanisms of the plasma kinin forming system and its relationship to coagulation and fibrinolysis
J.Invest.Dermatol. 67: 635-637 (1976)

55. KLASCHKA,F.
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit des Kallikrein-Trypsin-Inhibitors (Trasylol®) bei Dermatosen
Arch.klin.exp.Derm. 217: 71-81 (1963)

56. KODA,A.
Mechanisms of causation in drug allergy
Jap.J.Pharmacol. 27-Suppl.: 21 (1977)

57. LOEVEN,W.A.
Elastolytic enzymes in surface washimgs of human skin
Acta Dermatovener. 50: 22-26 (1970)

58. LANDERMANN,N.S. et al.
Hereditary angioneurotic edema - deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and / or plasma kallikrein
J.Allergy 33: 330-341 (1962)

59. MAIBACH,H.I., M.KLIGMAN
The micrometer syringe for quantitative skin testing
Arch.Dermatol. 87: 743-744 (1963)

60. MARASANI,B., M.CICARDI, G.MARTIGNONI, A.AGOSTONI
Treatment of hereditary angioedema
Klin.Wschr. 56: 819-823 (1978)

61. MARCEAU,F., A.LUSSIER, D.REGOLI, J.P.GIROUD
Pharmacology of kinins: their relevance to tissue injury and inflammation
Gen.Pharmac. 14: 209-229 (1983)

62. McCONNELL,D.J.
Inhibitors of kallikrein in human plasma
J.Clin.Invest. 51: 1611-1623 (1972)

63. MELMON,K.L., M.J.CLINE
Kinins
Am.J.Med. 43: 153-160 (1967)

64. MICHAELSSON,G.
Decreased cutaneous reactions to kallikrein in patients with atopic dermatitis and psoriasis
Acta Dermatovener. 50: 37-41 (1970)

65. MICHAELSSON,G.
Effects of antihistamines, acetylsalicylic acid and prednisone on cutaneous reactions to kallikrein and prostaglandin E_1
Acta Dermatovener. 50: 31-36 (1970)

66. MITCHELL,J.C., R.CRELL
A study of the cutaneous effects of bradykinin
J.Invest.Dermatol. 43: 177-180 (1964)

67. MITCHELL,J.C.
Bradykinin -
Selected review of the literature: dermatological aspects
Arch.Dermatol. 88: 48-54 (1963)

68. MIDGLEY,I., T.TAYLOR, A.G.FOWKES, L.F.CHASSEAUD
Pharmacokinetics and metabolism of FOY in animals and man
FOY-Workshop, Düsseldorf 1981, Sanol Schwarz GmbH

69. NOACK,E.
Pharmakologische Grundlagen zur therapeutischen Anwendbarkeit von Gabexat mesilat (FOY)
FOY-Workshop, Düsseldorf 1981, Sanol Schwarz GmbH

70. NEWBALL,H.H. et al.
Anaphylactic release of a basophil kallikrein-like activity
J.Clin.Invest. 64: 457-475 (1979)

71. NITZSCHNER,H
Der Fibrinogenspiegel bei der chronisch-rezidivierenden Urtikaria
Z.Haut-Geschl.Kr. 45: 321-327 (1970)

72. OERTEL,H.L., M.KALINER
The biological activity of mast cell granules - purification of inflammatory factors of anaphylaxis (IF-A) responsible for causing late-phase reactions
J.Immunol. 127: 1398-1402 (1981)

73. PIPER,H.G., J.HADLICH, G.WÜRBACH
Fibrinolytische Aktivität der Haut bei Psoriasis und einigen anderen Dermatosen
Arch.klin.exp.Derm. 228: 249-258 (1967)

74. POOTHULLIL,J. et al.
Inhibition by prednisone of late cutaneous allergic responses induced by antiserum to human IgE
J.Allergy Clin.Immunol. 57: 164-167 (1976)

75. RATNOFF,O.D.
Mediators of inflammation
J.Allergy Clin.Immunol. 438-446 (1976)

76. RATNOFF,O.D.
Surface-mediated defenses against injury
Arch.Dermatol. 119: 432-437 (1983)

77. RING,J.
Mechanismen der akuten allergischen Reaktion
Münch.med.Wschr. 123: 1670-1674 (1981)

78. RODERMUND,O.-E.
Zur Verteilung von Plasmaproteinen in Blut und Haut
Arch.klin.exp.Derm. 237: 684-689 (1970)

79. RYAN,T.F., K.NISHIOKA, R.P.R.DAWBER
Epithelial-endothelial interaction in the control of inflammation through fibrinolysis
Br.J.Dermatol. 84: 501-515 (1971)

80. RYDIN,E., P.O.LUNDBERG
Anaphylactic reaction to Aprotinin
Lancet 2/7975: 48-49 (1976)

81. SANFELIPPO,M.J., CH.J.DRAYNA
Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant
Am.J.Clin.Pathol. 77: 275-279 (1982)

82. SCHAPIRA,M., C.F.SCOTT, R.W.COLMAN
Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma
J.Clin.Invest. 69: 462-468 (1982)

83. SCHAPIRA,M. et al.
Prekallikrein activation and high-molecular.weight kininogen consumption in hereditary angioedema
N.Engl.J.Med. 308: 1050-1053 (1983)

84. deSHAZO,R.D., A.I.LEVINSON, H.F.DVORAK, R.W.DAVIS
The late cutaneous skin reaction: evidence for activation of the coagulation system in an IgE-dependent reaction in man
J.Immunol. 122: 692-698 (1979)

85. SMITH,J.A., L.E.MANSFIELD, R.D.deSHAZO
An evaluation of the pharmacologic inhibition of the immediate and late cutaneous reaction to allergen
J.Allergy Clin.Immunol. 65: 118-121 (1980)

86. SOLLEY,G.O., G.J.GLEICH, R.E.JORDON, A.L.SCHROETER
The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction
J.Clin.Invest. 58: 408-420 (1976)

87. STEIGLEDER,G.K., E.ENDERS
Zur Biochemie der krankhaften Verhornung, im besonderen bei Psoriasis _
Proteolytische Aktivität auf der Oberfläche pathologisch veränderter Haut
Arch.klin.exp.Derm. 218: 105-110 (1964)

88. STÜTTGEN,G., M.El MAHGOUB
Die Hautreaktionen auf Bradykinin und ihre Beeinflussung durch Alkohol
Derm.Wschr. 148: 89-95 (1963)

89. STÜTTGEN,G.
Biogene Amine und Polypeptide in ihren Beziehungen zu Dermatosen
Hautarzt, 16: 97-100 (1963)

90. STÜTTGEN,G., H.KLOFAT, M.STRAUCH
Die Reaktion der normalen und krankhaft veränderten Haut auf intrakutan und epikutan applizierte Endopeptidasen (Trypsin,Bromelin)
Arch.klin.exp.Derm. 222: 580-602 (1965)

91. STÜTTGEN,G.
Mediatorenmechanismen in der menschlichen Haut
Z.Hautkr. 51-Suppl.2: 65-70 (1976)

92. STÜTTGEN,G., M.G.PLEIER, E. deSOUZA, I.M.WIMMER
The reaction of the normal and pathologically changed skin to tangential vibration:effect of drugs on this reaction
Arch.Dermatol.Res. 263: 139.152 (1978)

93. SZEKERES,L.
Untersuchungen über die Rolle des Bradykinins bei gewissen Dermatosen
Arch.klin.exp.Derm. 228: 408-413 (1967)

94. TOKI,N:, T.YAMURA
Further studies on a new kallikrein inhibitor in human skin: its purification and characterization
Arch.Dermatol.Res. 267: 301-311 (1980)

95. THUNE,P., T.J.RYAN, S.M.POWELL, J.R.ELLIS
The cutaneous reactions to kallikrein, prostaglandin and thurfyl nicotinate in chronic urticaria and the effect of polyphloretin phosphate
Acta Dermetovener. 56: 217-221 (1976)

96. TSCHESCHE,H.
Biologische Funktionen von Proteinasen und ihren Inhibitoren
FOY - Workshop, Düsseldorf 1981, Sanol Schwarz GmbH

97. TURNER,R.H., A.K.KURBAN, T.J.RYAN
Inhibition of fibrinolysis by human epidermis
Nature 223: 841-842 (1969)

98. UNGAR,G.
Inflammation and its control- a biochemical approach
Lancet 6738: 742-746 (1952)

99. VANE,J.R.
The release and fate of vaso-active hormones in the circulation
Br.J.Pharmacol. 35: 209-242 (1969)

100. VOGEL,R., I.TRAUTSCHOLD, E.WERLE
Natürliche Proteinasen-Inhibitoren
Thieme Verlag (Stuttgart) 1966

101. WADA,M., T.ARAI, T.TAKAGAKI, T.NAKAGAWA
Axon reflex mechanism in sweat responses to nicotine, acetylcholine and sodium chloride
J.Appl.Physiol. 4: 745-752 (1952)

102. WELLS,G.C., C.BABCOOK
Epidermal Protease
J.Invest.Dermatol. 21: 459-463 (1953)

103. WERLE,E
Entwicklungslinien und Ergebnisse der Kallikrein-Kinin-forschung
Münch.med.Wschr. 115: 225-230 (1973)

104. WINKELMANN,R.K.
Molecular inflammation of the skin
J.Invest.Dermatol. 57: 197-208 (1971)

105. WILHELM,D.L.
Kinins in human disease
Ann.Rev.Med. 22: 63-84 (1971)

106. WOLF,R., I.MACHTEY, E.J.FEUERMANN
The kallikrein-kinin pathway in psoriasis. Preliminary observations
Biomed. 35: 77-78 (1981)

107. YOKOYAMA,K., H.HATANO
Clinical use of ε-amino-N-caproic acid on eczema or other kinds of skin diseases suspected to be allergic
Keio J.Med. 8: 303-315 (1959)

108. ZACHARIAE,H., J.MALMQUIST, J.A.OATES, W.PETTINGER
Studies on the mechanism of kinin formation in inflammation
J.Physiol. 190: 81-90 (1967)

109. ZWEIFACH,B.W., A.L.NAGLER, W.TROLL
Some effects of proteolytic inhibitors on tissue injury and systemic anaphylaxis
J.exp.Med.113: 437-450 (1961)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. G. Stüttgen danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine engagierte Förderuung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. A. Ott für ihre zahlreichen Hilfestellungen und Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen.

Dem Akademischen Rat, Herrn Dr. med. R. Käfer bin ich zu großem Dank verpflichtet für seine freundliche und geduldige Unterstützung bei der fotografischen Dokumentation dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch dem Hahn-Meitner-Institut, insbesondere Herrn P. Dauben, für die Überlassung der Geräte zur rechnergestützten Bildauswertung.

LEBENSLAUF

1955	am 20. Mai geboren als Sohn der Eltern Klaus-Jürgen Buslau und Elisabeth Buslau, geb. Drosse
1961-1965	Besuch der Volksschule in Bad Lauterberg
1965-1969	Besuch des Gymnasiums in Herzberg
1969-1974	Besuch des Gymnasiums in Langenberg, Abitur am 6.6.1974
1974-1976	Angehöriger der Bundeswehr
1976-1983	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg und der Freien Universität Berlin.
1978	Ärztliche Vorprüfung
1979	Aufnahme als Stipendiat der Friedrich-Naumann-Stiftung Arbeit am Tropenkrankenhaus in Manaus / Brasilien
1980	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1981	Famulaturen in Indien und Nepal
1982	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 5. Dezember Erteilung der Approbation als Arzt durch den Senator für Gesundheit, Soziales und Familie, Berlin

Am 16.1.1984 Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Rudolf-Virchow-Krankenhauses (Chefärztin: Frau Dr. Ilse Eckart) in Berlin-Wedding.

Berlin, im September 1985